OPIOIDE PIJNSTILLERS

dossier | **opioïde pijnstillers**

Colofon

Auteur
Dr. Griet Goesaert, wetenschappelijk medewerker, vzw Farmaka
Lic. Abdelbari Baitar, wetenschappelijk medewerker, vzw Farmaka

Lay-out cover, print en afwerking
www.epo.be

Foto's en afbeeldingen
Shutterstock

Verantwoordelijke uitgever
P. Van Deun, Vanderlindenstraat 15, 1030 Brussel
wettelijk depotnummer: D/2018/6030/33

VAD, Vlaams expertisecentrum Alcohol en andere Drugs
Vanderlindenstraat 15, 1030 Brussel
T 02 423 03 33 | F 02 423 03 34 | vad@vad.be | www.vad.be

Inhoud

1 Pijn

1.1 Wat is pijn?

Pijn is een waarschuwingssignaal van het lichaam. Het kan wijzen op een verwonding, ontsteking of ziekte. De International Association for the Study of Pain (IASP) definieert dit als volgt: “een onplezierige, sensorische en emotionele ervaring die gepaard gaat met feitelijke of mogelijke weefselbeschadiging of die beschreven wordt in termen van een dergelijke beschadiging “ (IASP, 2017). Pijn zal voor elke persoon verschillend zijn. Het subjectieve karakter komt meer tot uiting in de volgende definitie: “Pijn is dat wat de persoon die pijn ervaart zegt dat het is, en is aanwezig telkens wanneer hij of zij zegt dat het aanwezig is” (McCaffery & Beebe, 1989). De pijnervaring zorgt ervoor dat we maatregelen nemen om onszelf te beschermen of de oorzaak van de pijn weg te nemen.

1.1.1 Acute pijn – chronische pijn

Acute pijn ontstaat meestal plots, gewoonlijk bij beschadiging van het lichaam zoals een wonde of een tekort aan zuurstof van een lichaamsdeel, een overbelasting van een spier, een verhoogde spanning in de spieren, … (NHG-Werkgroep Pijn, 2015). Bij chronische pijn is de situatie complexer. Men spreekt van chronische pijn wanneer de pijn langer dan 3 maanden duurt. Het oorspronkelijke letsel dat aan de basis lag van de pijn is niet altijd nog aanwezig. Bij langdurige pijn ontstaat vaak een overgevoeligheid van de zenuwen die de pijnprikkels doorgeven. Ook de hersenen kunnen sterker dan normaal reageren op pijnprikkels wanneer de pijn lang aanhoudt. In deze gevallen wordt dus een hevigere pijn gevoeld dan men zou verwachten (NHG-Werkgroep Pijn, 2015; NHG, 2015a).
Wanneer pijn evolueert naar chronische pijn, treden veranderingen op in hersenverbindingen (onder andere ter hoogte van de hippocampus). De pijn wordt dan eerder in verband gebracht met hersencircuits die een rol spelen in emotie en beloning, dan met deze die een rol spelen bij de pijnervaring (BCFI, 2016).
Chronische pijn heeft een impact op het psychisch en sociaal functioneren van de persoon. Daarnaast spelen psychische (wat je denkt over de pijn, hoe je de pijn beleeft) en sociale factoren (hoe reageert de omgeving) een grote rol in het chronische pijnproces.

1.1.2 Soorten pijn

In de beschadigde weefsels komen allerhande stoffen vrij, die kleine pijnzenuwlichaampjes (nociceptoren) activeren. Deze geven op hun beurt signalen door aan de pijnzenuwen in het beschadigde lichaamsdeel. Deze pijnzenuwen geven een signaal (pijnprikkel) door tot aan de hersenen, waardoor je pijn voelt.
Pijn die ontstaat door weefselbeschadiging noemt men in medische termen ***‘nociceptieve pijn’.***

Een andere vorm van pijn is **zenuwpijn of ‘neuropathische pijn’.** De zenuw kan namelijk zelf beschadigd zijn: door een trauma, beknelling of ontsteking. De zenuw zal door deze beschadiging pijnprikkels doorgeven aan de hersenen. Zenuwpijn wordt door patiënten omschreven als brandend, prikkelend, tintelend, jeukend, … Het is een andere ervaring dan nociceptieve pijn. Daarnaast kunnen soms ook felle pijnscheuten optreden, wanneer de beschadigde zenuw spontaan ontlaadt en daardoor een sterk pijnsignaal genereert. De pijn kan continu zijn, of met tussenpozen optreden. Ook de pijn die men kan voelen na een amputatie (fantoompijn – de pijn die wordt gevoeld ‘in’ het geamputeerde lichaamsdeel) is een vorm van zenuwpijn.

Zenuwpijn duurt vaak lang, omdat een beschadigde zenuw moeilijk (of niet) herstelt. Zenuwpijn is dus vaak chronisch (NHG, 2015b). Deze vorm van pijn reageert niet goed op klassieke pijnstillers.

1.2 De aanpak van pijn

Dit hoofdstuk bespreekt kort de aanpak van pijn waarbij de aandacht vooral op de medicamenteuze behandeling ligt.

1.2.1 WHO pijnladder

De bestrijding van pijn volgt in de praktijk vaak een stapsgewijze aanpak in functie van de pijnintensiteit. Hierbij wordt de **klassieke WHO pijnladder** als handvat gebruikt (WHO, 1996). Waar men vroeger sprak van 'narcotische pijnstillers', wordt tegenwoordig de term 'opioïden' gehanteerd.

- Als **eerste stap** wordt er gebruik gemaakt van een niet-opioïde pijnstiller: paracetamol of een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID) zoals ibuprofen, diclofenac of naproxen. Ook aspirine behoort tot de eerste stap, al heeft het voor het gebruik bij pijn nog slechts een zeer beperkte plaats (BCFI, 2018a).
  Verschillende richtlijnen voor de eerste lijn (NHG-Werkgroep Pijn, 2015) maken nog een opdeling in deze eerste stap, waarbij men paracetamol als eerste keuze verkiest. Bij onvoldoende effect kan een NSAID worden toegevoegd (of wordt paracetamol erdoor vervangen).
- Bij onvoldoende pijnstilling, wordt in een **tweede stap** het niet-opioïd vervangen door een zwakwerkend opioïd (tramadol, codeïne) of wordt deze toegevoegd aan het niet-opioïd.
- In een **derde stap** wordt het zwakwerkende opioïd vervangen door een sterkwerkende opioïd (morfine of verwante middelen), met of zonder toevoeging van een niet-opioïd.

Aan elke stap kan nog een 'adjuvante behandeling' worden toegevoegd. Dit zijn andere geneesmiddelen dan de klassieke pijnmedicatie, die in bepaalde situaties toch een pijnstillend effect kunnen hebben, zoals antidepressiva, anti-epileptica of corticosteroïden (WHO, 1996).
De WHO pijnladder werd oorspronkelijk ontwikkeld voor de behandeling van **pijn bij kanker**. Deze aanbevelingen, die meer dan 30 jaar geleden ontwikkeld werden, maakten de weg vrij voor aanzienlijke verbeteringen in de behandeling van kankerpijn in de palliatieve zorg.
De extrapolatie van deze aanbevelingen naar **niet-kankerpijn** verklaart het toenemend gebruik van opioïden buiten het kader van de palliatieve zorg en de behandeling van kankerpijn. Op dit ogenblik is er **onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing** voor het toepassen van de WHO pijnladder bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn (BCFI, 2016). Zo is het gebruik van **krachtige opioïden voor chronische pijn bij niet-oncologische patiënten controversieel.**
Recent werden er aangepaste pijnladders voorgesteld. Die houden bijvoorbeeld rekening met nieuwere moleculen die gebruikt worden bij neuropathische pijn, of voegen invasieve pijnbestrijdingsmethoden toe (bv. epidurale inspuitingen) (Vargas-Schaffer, 2010).

1.2.2 Acute pijn – chronische pijn

Bij de aanpak van pijn kan men een onderscheid maken tussen acute en chronische pijn.

Bij **acute pijn** tracht men eerst de oorzaak te achterhalen en te behandelen, maar dit mag geen uitstel geven voor adequate pijnstilling. Dit zal niet enkel het fysieke en psychisch lijden verminderen. E**en**

adequate behandeling van acute pijn kan ook het ontstaan van chronische pijn voorkomen (CDC, 2016; NHG-Werkgroep Pijn, 2015).
Milde tot matige vormen van acute pijn kunnen behandeld worden met niet-opioïde geneesmiddelen (paracetamol, NSAID, lokale geneesmiddelen), gecombineerd met niet-medicamenteuze maatregelen, zoals rust, ijs, compressie, hoogstand, relaxatie, ... (Bateman, 2015; BCFI, 2018a).
Opioïden zijn werkzaam bij de meeste vormen van acute pijn. Hun gebruik zou echter moeten voorbehouden worden voor ernstige pijn, die onvoldoende onder controle kan gebracht worden met de combinatie van niet-medicamenteuze maatregelen en niet-opioïde pijnstillers (Bateman, 2015; BCFI, 2018a). Wanneer opioïden gebruikt worden bij acute pijn, moet de laagst mogelijke werkzame dosis gebruikt worden en moet de duur van gebruik beperkt zijn (bij voorkeur slechts enkele dagen). Bij het voorschrijven van opioïden moet vermeden worden om grotere hoeveelheden voor te schrijven dan nodig. Belangrijk bij acute pijn is het **afbouwen** van de pijnmedicatie zodra voldoende pijnstilling is bereikt of naarmate het genezingsproces vordert (Bateman, 2015).

Chronische niet-kankerpijn (bv. artrosepijn, neuropathische pijn, chronische lage rugpijn) is een complex samenspel van pijngevoel, pijnbeleving, de onderliggende aandoening en de psychologische en sociale situatie van de patiënt. Een medicamenteuze behandeling is slechts één aspect van de globale pijnbenadering en moet geïntegreerd worden in een **multidisciplinaire** en **multifactoriële aanpak** (lichamelijk, psychisch, en sociaal) (BCFI, 2018a).
Een multidisciplinaire aanpak kan zeker vanuit de eerste lijn georganiseerd worden. Wanneer dit niet het geval is, wordt de eerste lijn best betrokken bij de aanpak. In België worden specifieke multidisciplinaire programma's vooral georganiseerd in de tweede of de derde lijn (zogenaamde pijnklinieken). De criteria voor doorverwijzing naar een pijnkliniek zijn niet scherp omschreven. Langdurige pijnklachten (meer dan zes maanden[1]), slecht gecontroleerde pijn, complexe (biopsychosociale) problematiek of het overwegen van specifieke specialistische interventies worden genoemd als mogelijke criteria voor doorverwijzing (Bateman, 2015; Henrard et al., 2017; NHG-Werkgroep Pijn, 2015).
Het hoofddoel van de behandeling van chronische pijn is het **verbeteren van het functioneren**, als onderdeel van de kwaliteit van leven. Pijnvermindering is natuurlijk ook een belangrijk doel, maar is niet altijd (volledig) te realiseren.
Niet-medicamenteuze maatregelen zijn een belangrijke pijler bij de aanpak van chronische pijn. Afhankelijk van de patiënt en het onderliggend ziektebeeld kunnen gewichtsverlies, kinesitherapie, fysieke activiteit, cognitieve gedragstherapie, ACT (acceptance and commitment therapy), pijneducatie, aandachtstraining (mindfulness), ... een belangrijke bijdrage leveren tot het verminderen van de pijn en/of het verbeteren van de functionele capaciteiten en de levenskwaliteit (Bateman, 2015; NHG-Werkgroep Pijn, 2015).
Er bestaan ook meer technische niet-medicamenteuze behandelingen, zoals bijvoorbeeld TENS (transcutane elektrische zenuwstimulatie, een toestel dat een zachte elektrische stroom opwekt ter hoogte van de pijnlijke zone en op die manier de pijn zou kunnen dempen). De studies hierover tonen echter weinig overtuigende resultaten (NHG-Werkgroep Pijn, 2015).
Klassieke **niet-opioïde pijnstillers** (paracetamol, NSAID's) hebben zeker een plaats bij de aanpak van chronische pijn, al zijn er beperkingen in hun gebruik. Zo is het chronisch gebruik van NSAID's niet

[1] De term langdurige pijnklachten (> 6m) wordt hier als criterium gebruikt waarbij doorverwijzing kan overwogen worden. Dit staat los van de definitie voor chronische pijn (> 3 m).

ideaal omwille van het risico op bepaalde ongewenste effecten (maagzweren, maagbloeding, nierproblemen, cardiovasculaire problemen, vooral bij ouderen) (Bateman, 2015; BCFI, 2018a).

Andere geneesmiddelen dan de klassieke pijnstillers (adjuvante therapie) spelen bij sommige vormen van chronische pijn een grotere rol. Zo zijn bepaalde **antidepressiva en anti-epileptica** werkzaam bij neuropathische pijn (Bateman, 2015; BCFI, 2018a), al zijn er grote interindividuele verschillen in werkzaamheid (NHG-Werkgroep Pijn, 2015).

Invasieve behandelingen, zoals infiltraties met een lokaal anestheticum en een corticosteroïd, specifieke zenuwblokkades, toediening van geneesmiddelen in het ruggenmergvocht, ... kunnen in geselecteerde gevallen worden overwogen (NHG-Werkgroep Pijn, 2015). Deze behandelingen behoren tot het domein van de (pijn)specialist.

Binnen deze globale aanpak hebben de **opioïden** slechts een **heel beperkte plaats**. Er is trouwens **onvoldoende bewijs** dat langdurig gebruik van opioïden de controle van chronische niet-kankerpijn en het fysieke functioneren op lange termijn verbetert (BCFI, 2016). Er is **geen overtuigend bewijs** van de werkzaamheid van opioïden **bij neuropathische pijn** (BCFI, 2016). Daarnaast veroorzaken opioïden vele ongewenste effecten en medicamenteuze interacties, afhankelijkheid en misbruik.

2 Opioïden (productinfo)

2.1 Wat zijn opioïden

De opioïden, vroeger narcotische pijnstillers genoemd (synoniem narcotische analgetica), omvatten een brede waaier van moleculen met een divers pijnstillend vermogen. Opioïden binden zich in het lichaam aan één of meerdere opioïdreceptoren. Deze bevinden zich in de hersenen en het ruggenmerg, maar zijn ook wijdverspreid in perifere delen van het lichaam. Er zijn drie belangrijke types opioïdreceptoren: de mu-, kappa- en delta-receptoren. Door het binden aan deze receptoren remmen de opioïden het doorsturen van het pijnsignaal via de zenuwen naar de hersenen. Ook de signalen van de hersenen naar het lichaam, die een rol spelen in het controleren van de pijn, worden geremd (Bateman, 2015).

De meest courant gebruikte opioïden zijn mu-agonisten. Ze binden zich aan de mu-receptor en activeren deze. De mu-receptoren bevinden zich op verschillende plaatsen in het lichaam. Het resultaat van de binding van een opioïd aan deze receptoren, resulteert in therapeutische effecten (pijnstilling), maar ook in een aantal neveneffecten (euforie, slaperigheid, constipatie, …) (Bateman, 2015).

Vele opioïden zijn gelijkend aan morfine qua moleculaire structuur (deze groep wordt soms benoemd als “opiaten”). Sommige middelen hebben een andere moleculaire structuur dan morfine, maar hebben een gelijkend werkingsmechanisme (bijvoorbeeld pethidine of tramadol).

De opioïden kunnen ook worden ingedeeld volgens hun affiniteit voor de opioïdreceptoren (BCFI, 2018a).

- **Zuivere agonisten** binden zich aan de opioïdreceptor en veroorzaken een maximaal effect. Codeïne, dihydrocodeïne, fentanyl, hydromorfon, methadon, morfine, oxycodon, pethidine, piritramide, tapentadol, tilidine, tramadol zijn zuivere agonisten.
- **Partiële agonisten** binden zich aan de opioïdreceptor, maar activeren deze receptor niet helemaal. Het pijnstillend effect zal bij hogere doses een plateau bereiken. Een voorbeeld van een partiële agonist is buprenorfine.
- **Gemengde agonisten/antagonisten** vertonen een verschillend effect naargelang het type opioïdreceptor. Ze activeren sommige opioïdreceptoren, maar blokkeren andere. Het vroegere pentazocine is hiervan een voorbeeld.
- **Zuivere antagonisten** binden zich aan de opioïdreceptoren, maar activeren deze niet. Daardoor worden deze receptoren eigenlijk geblokkeerd. Voorbeelden zijn naloxon en naltrexon.

De opioïden kunnen ook geklasseerd worden volgens hun pijnstillend vermogen (BCFI, 2018a).

- **Zwakke opioïden**: codeïne, dihydrocodeïne, tramadol.
- **Matig krachtige opioïden**: pethidine, tilidine.
- **Sterke opioïden**: buprenorfine, fentanyl, hydromorfon, methadon, morfine, oxycodon, piritramide, tapentadol.

Opioïden zijn beschikbaar in vele **toedieningsvormen**:

- Oraal: via de mond, bijvoorbeeld tabletten, capsules, siropen, …
- Transdermaal: pleisters op de huid
- Injectie: bijvoorbeeld subcutaan, intraveneus, …
- Sublinguaal: onder de tong, bijvoorbeeld smelttablet onder de tong

Men kan een onderscheid maken tussen **kortwerkende en langwerkende vormen**. Afhankelijk van de toedieningsvorm wordt het opioïd traag of snel in het lichaam vrijgezet, wat een enorm verschil betekent qua werkingsduur. Een kortwerkende vorm vertoont sneller een (maximale) werkzaamheid en is sneller weer uitgewerkt. Bij een langwerkende vorm treedt de (maximale) werkzaamheid veel trager op. De werking houdt langer aan. Kortwerkende vormen zijn onder andere: orale preparaten, sublinguale preparaten (smelttabletten) en oplossingen voor injectie. Er bestaan ook orale preparaten die langwerkend zijn, de zogenaamde preparaten met verlengde of vertraagde afgifte ('extended release', 'retard' of 'long acting'). Deze bevatten een omhulsel of hulpstoffen die ervoor zorgen dat het opioïd traag wordt vrijgezet en dus traag door het lichaam wordt opgenomen. De meest typische langwerkende preparaten zijn de transdermale pleisters, die gedurende meerdere dagen een vaste concentratie vrijgeven aan het lichaam (BCFI, 2018a).

Het voordeel van een kortwerkend preparaat is dat men snel een pijnstillend effect bereikt, en relatief snel de dosis kan aanpassen bij onvoldoende effect of bij ongewenste effecten. Een nadeel is dat de bloedspiegel (de concentratie opioïd in het bloed) en dus ook het effect van het opioïd schommelt.

Bij langwerkende preparaten is het grote voordeel dat de concentratie in het bloed langer stabiel blijft, met een stabieler effect tot gevolg. Nadelen van langwerkende preparaten zijn de trage aanvang van hun werking, de moeilijkheid om snel de dosis aan te passen en het langer aanwezig blijven van (ongewenste) effecten bij het stoppen.

De verschillen in **werkingsduur** tussen de diverse toedieningsvormen zijn erg uitgesproken.
Zo zal een pleister met fentanyl pas na 6-12 uur beginnen werken en gedurende meer dan 72 uur een vrij stabiele dosis aan het lichaam vrijgeven. Wanneer een fentanyl-oplossing voor injectie intraveneus wordt toegediend, treedt het effect na enkele minuten op en houdt dit slechts 1 uur aan (Farmacotherapeutisch Kompas, 2018).

Het breken, pletten of kauwen van extended release of long acting tabletten, of van pleisters, kan de vertraagde opname door het lichaam teniet doen en leiden tot een versnelde opname van een te hoge dosis. Het doorknippen van pleisters beïnvloedt de snelheid van opname. Elk verkeerd gebruik van een langwerkend preparaat, waarbij de dosis sneller wordt opgenomen, kan een overdosis tot gevolg hebben (BCFI, 2018a).

Een aantal opioïde pijnstillers zijn beschikbaar onder de vorm van een vaste **combinatie met een ander pijnstillend middel**, meestal **paracetamol**. Preparaten met één enkel actief bestanddeel zijn meestal te verkiezen in de praktijk (BCFI, 2018a). Men dient erover te waken dat bij het opdrijven van de dosis van het combinatiepreparaat de maximale dagelijkse hoeveelheid paracetamol niet wordt overschreden, omdat anders levertoxiciteit kan optreden (Bateman, 2015). De maximale dagdosis paracetamol is vier gram voor gezonde volwassenen. Bij leveraandoeningen en alcoholmisbruik is dit drie gram, voor volwassenen minder dan 50 kg is dit twee gram (BCFI, 2018a).

Enkele opioïde pijnstillers zijn ook beschikbaar in tabletvorm in een vaste **combinatie met naloxon**, een opioïdantagonist (zie ook hoofdstuk 2.8 Opioïdantagonisten).

De bedoeling van deze combinatiepreparaten is om misbruik tegen te gaan. De lage dosis naloxon wordt na opname via het maagdarmstelsel zeer snel afgebroken in de lever. Bij normaal gebruik van deze combinatiepreparaten zal het opioïd werkzaam zijn en zal de lage dosis naloxon nauwelijks tot geen effect hebben. Bij hogere doseringen van deze combinatiepreparaten zal naloxon wel in voldoende concentratie aanwezig blijven om een deel van het effect van het opioïd tegen te gaan. Het rechtstreeks effect op de darmen van naloxon in deze combinatiepreparaten zorgt voor minder constipatie.
Ook met deze combinaties is het echter mogelijk dat een persoon een te hoge dosis inneemt of deze zonder voorschrift gebruikt (Bateman, 2015). Deze associaties mogen niet samen met een ander opioïd gebruikt worden.

2.2 Ongewenste effecten

Opioïden veroorzaken vele ongewenste effecten, waaronder afhankelijkheid en tolerantie die tot misbruik of een stoornis in het gebruik van medicatie kunnen leiden. Hoe hoger de dosis, hoe meer kans op nevenwerkingen (BCFI, 2016).
De meeste ongewenste effecten treden al op na **kortdurend gebruik**. De meestvoorkomende zijn (BCFI, 2018a; Farmacotherapeutisch Kompas, 2018):

- Sedatie, vooral de eerste dagen, en duizeligheid
- Euforie
- Cognitieve stoornissen of verwardheid, vooral bij ouderen
- Ademhalingsdepressie (onderdrukking van de ademhaling), vooral met de krachtige opioïden. De kans op ademhalingsdepressie neemt toe bij hoge dosering en bij bestaande aandoeningen zoals slaapapneu en longziekten.
- Orthostatische hypotensie (bloeddrukval bij plots rechtstaan)
- Constipatie. Deze blijft bestaan, ook bij langdurig gebruik. Er treedt dus geen gewenning op ter hoogte van de darmen. Bij chronisch gebruik van een opioïd dient preventief de constipatie bestreden te worden door gebruik van een laxeermiddel.
- Misselijkheid en braken, vooral bij de krachtige opioïden, in de eerste weken van de behandeling of bij te snel verhogen van de dosis
- Zweten, jeuk, droge mond, pupilvernauwing

Bij **langdurig gebruik** ontstaan andere problemen:

- Hormonale stoornissen, met name een verminderde aanmaak van geslachtshormonen (hypogonadisme), met als gevolg onder andere erectiestoornissen bij mannen of stoornissen in de menstruele cyclus bij vrouwen (BCFI, 2018a).
- **Tolerantie** is een toenemende ongevoeligheid voor het effect van de opioïden, zowel qua werkzaamheid (pijnstilling) als qua ongewenste effecten. Om tolerantie te compenseren wordt de dosis meestal verhoogd (BCFI, 2018a). Tolerantie ontwikkelt zich slechts typisch voor sommige effecten van de opioïden. Zo kan je een zekere tolerantie ontwikkelen tegen de onderdrukking van de ademhaling na 5 tot 7 dagen continu gebruik. Voor constipatie treedt bijvoorbeeld geen tolerantie op. Een tolerantie voor het pijnstillend effect kan vroeg optreden, al kan je na dosisaanpassing op een gegeven moment wel een effectieve pijnstilling hebben aan een stabiele dosis (Bateman, 2015).

- **Lichamelijke afhankelijkheid** treedt altijd op bij langdurig gebruik, met ontwenningsverschijnselen bij het plots onderbreken van de behandeling. Dit risico bestaat voor alle opioïden. Bij het stoppen van de behandeling moet de dosis steeds degressief worden verminderd.
- Een minder bekend, maar belangrijk ongewenst effect is de zogenaamde **opioïd-geïnduceerde hyperalgesie**. Langdurig gebruik van (hoge doses) opioïden kan een veralgemeende verhoogde gevoeligheid voor pijn veroorzaken. De opioïden zelf versterken de pijngevoeligheid. Een verhoging van de dosis kan dan zelfs de pijn verergeren (BCFI, 2018a). Met het verminderen van de dosis neemt de pijn af. Een verhoogde gevoeligheid voor pijn wordt ook beschreven bij gebruikers van methadon als substitutietherapie (Freynhagen, Geisslinger, & Schug, 2013).
- Misbruik en stoornissen in het gebruik van opioïden kunnen ook optreden bij langdurig gebruik. Zie hiervoor hoofdstuk 4.

2.3 Interacties met andere geneesmiddelen en drugs

Interacties tussen opioïden en andere geneesmiddelen, drugs of voedingsmiddelen kunnen ingedeeld worden op basis van 2 grote interactieprincipes.

Middelen met een gelijkaardige werking

Zeer vaak ontstaan interacties doordat een bepaald geneesmiddel, in dit geval een opioïd, wordt gecombineerd met een ander middel dat een gelijkaardige werking of bijwerking heeft. Er kan dan een sterker effect optreden.

- Een typisch voorbeeld van zulke interactie met opioïden is het ontstaan van overdreven **sedatie** en **onderdrukking van de ademhaling** bij associatie met andere geneesmiddelen met een sederend effect (vb. benzodiazepines, z-drugs, …) of met alcohol.
- Sommige opioïden hebben de bijkomende eigenschap dat ze de **heropname van serotonine** remmen. Het betreft fentanyl, hydromorfon, oxycodon, pethidine, tapentadol en tramadol. Serotonine is een signaalmolecule (neurotransmitter) tussen verschillende zenuwen. Een remming van de heropname van serotonine in de zenuwuiteinden heeft een invloed op verschillende lichamelijke processen. Het gelijktijdig gebruik van deze opioïden met andere middelen met zulke 'serotoninerge werking' (geneesmiddelen zoals bepaalde antidepressiva, middelen tegen migraine en hoestwerende middelen, maar ook drugs zoals amfetamines, ecstasy en cocaïne) kan aanleiding geven tot een *serotonine-syndroom* (een ziektebeeld van wisselende ernst, waarbij onder andere verwardheid, coma, koorts, overmatig zweten, bloeddrukverandering, versnelde hartslag, spierkrampen, spierspanning, beven, verhoogde reflexen, … kunnen optreden).

Soms leidt het gelijktijdig gebruik van verschillende middelen met een gelijkaardige werking echter tot een tegengesteld resultaat.

- Een verminderde werkzaamheid kan optreden wanneer een partiële agonist (bijvoorbeeld buprenorfine) wordt gecombineerd met een zuivere agonist (bijvoorbeeld morfine of methadon).

Middelen die de verwerking van opioïden door het lichaam beïnvloeden

Elk geneesmiddel ondergaat in het lichaam een vaste cyclus van opname, verspreiding doorheen de weefsels en ten slotte eliminatie (omzetting of afbraak van het geneesmiddel door de lever en uitscheiding via darmen of nieren). Op elk van deze niveaus kan een interactie met andere middelen optreden. De meeste interacties zullen echter ter hoogte van de lever optreden. De opioïden worden in de lever omgezet en afgebroken door verschillende enzymsystemen. Deze enzymsystemen staan in voor de verwerking van een groot aantal verschillende stoffen (andere geneesmiddelen, drugs, voedingsmiddelen). Sommige van deze stoffen kunnen deze enzymsystemen sneller doen werken of juist afremmen. Wanneer een opioïd gecombineerd worden met een middel dat de verwerking in de lever afremt, kan de concentratie van het opioïd in het lichaam verhogen en het effect ervan toenemen.

- Zo zullen bijvoorbeeld bepaalde antibiotica, middelen tegen schimmelinfecties en zelfs pompelmoessap de afbraak van onder andere oxycodon, fentanyl en methadon vertragen, met versterkte werking (en ongewenste effecten) tot gevolg (BCFI, 2018a).

Wanneer een opioïd gecombineerd wordt met een middel dat de afbraak door de lever versnelt, kan de concentratie van het opioïd in het lichaam verlagen en kan de werking ervan afnemen.

- Sommige geneesmiddelen tegen epilepsie, sommige antivirale middelen en sint-janskruid (een antidepressivum) zullen de afbraak van onder andere oxycodon, buprenorfine en methadon versnellen, met een verminderde werking tot gevolg (BCFI, 2018a).

2.4 Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie omwille van een meer uitgesproken effect. Dit geldt ook voor ouderen.
- Het gebruik van opioïden is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, tenzij in zeer uitzonderlijke situaties. Een strikte medische opvolging is in dat geval noodzakelijk. Zie ook hoofdstuk 7.3.
- Het risico voor een stoornis in het gebruik van opioïden is groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van een middelengerelateerde stoornis.
- Voor de pleisters is het zeer belangrijk de praktische modaliteiten zoals beschreven in de bijsluiter goed te volgen. Bij verkeerd gebruik werden ernstige ongewenste effecten beschreven. Ook bij koorts is er een grotere opname. De pleisters mogen niet verknipt worden, tenzij expliciet vermeld wordt in de bijsluiter dat dit toegestaan is (BCFI, 2018a).
- Specifieke waarschuwingen (ongewenste effecten, interacties, voorzorgen) rond het gebruik van de individuele opioïden kan u raadplegen op www.bcfi.be.

2.5 Zwakke opioïden - Individuele productinformatie

2.5.1 Tramadol

Het pijnstillend effect van tramadol berust op verschillende componenten. Ten eerste is er een morfine-achtig effect. Tramadol heeft een zwak effect op de opioïd-receptoren. Daarnaast heeft tramadol een effect op de signaaloverdracht tussen verschillende zenuwcellen, door de remming van de heropname van twee neurotransmitters (noradrenaline en serotonine).
Tramadol is geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige pijn.

Tramadol is beschikbaar in monotherapie (druppels, smelttabletten, gewone capsules of tabletten, en tabletten met verlengde afgifte) en als combinatietherapie met paracetamol (bruistabletten of gewone tabletten) (BCFI, 2018a).
Tramadol is het meest voorgeschreven opioïd in België (Willems & De Mooter, 2015). Er is in België een toenemend gebruik van tramadol, net als een toenemend misbruik. Zie hiervoor hoofdstuk 3 Trends.
De vaste associatie van paracetamol (325 mg) en **tramadol** (37,5 mg) wordt zeer vaak voorgeschreven, maar deze vaste combinatie heeft een aantal nadelen. Ten eerste is de dosis paracetamol in deze combinatiepreparaten erg laag. Daarnaast is het moeilijk gerichte dosisaanpassingen van tramadol door te voeren. Tenslotte is de snelheid waarmee de twee bestanddelen worden afgebroken door het lichaam sterk verschillend, waardoor het effect van paracetamol (als dit er al is gezien de lage dosis) veel sneller is uitgewerkt dan dat van tramadol (BCFI, 2018a).

2.5.2 Codeïne

Codeïne is geregistreerd voor gebruik bij matig ernstige pijn, en als hoestwerend middel.
Codeïne voor de behandeling van pijn is in België enkel op de markt verkrijgbaar in combinatie met paracetamol (paracetamol + codeïne of paracetamol + codeïne + cafeïne) en recent ook met ibuprofen (ibuprofen + codeïne). Geneesmiddelen op basis van zuivere codeïne zijn ook beschikbaar, maar dan als hoestwerend middel (BCFI, 2018a). Codeïne wordt in de lever gedeeltelijk (10%) omgezet in morfine. Het enzym in de lever dat verantwoordelijk is voor de omzetting van codeïne naar morfine is bij sommige mensen minder of niet aanwezig. Bij deze personen (5 à 10% van de Europese bevolking) geeft codeïne mogelijk onvoldoende pijnstillend effect. Bij sommige mensen (1 tot 3% van de Europese bevolking - 'ultrarapid metabolizers') is dit enzym dan weer overvloedig aanwezig. Hierdoor zet de codeïne zich zeer vlot om in morfine en veroorzaakt zo een veel sterker effect, met mogelijk ongewenste effecten en intoxicaties als gevolg (BCFI, 2018a).
Het BCFI waarschuwt dat de vaste associaties van codeïne (of andere psychotrope geneesmiddelen) met paracetamol of ibuprofen het chronisch gebruik en misbruik van deze preparaten in de hand zou werken (BCFI, 2018a). Het gebruik van deze associaties in situaties waarin een opioïd niet nodig is, is een mogelijke verklaring voor het ontstaan van tolerantie en afhankelijkheid aan codeïne. De dosis codeïne in deze preparaten veroorzaakt bovendien de typische ongewenste effecten van opioïden zoals constipatie en sedatie, vooral bij ouderen (BCFI, 2018a).

2.6 Matig krachtige opioïden – Individuele productinformatie

2.6.1 Tilidine

Tilidine wordt beschouwd als een matig krachtig opioïd. Het is geregistreerd voor de behandeling van matige pijn of ernstige pijn. Tilidine is slechts in een klein aantal landen op de markt (vooral Europese landen). Het is in België enkel verkrijgbaar in een combinatiepreparaat met naloxon (een opioïdantagonist), onder de vorm van druppels (snel- en kortwerkend – 4 tot 6 uur) of tabletten met verlengde afgifte (langwerkend – tot 12 uur).
De associatie met naloxon werd ontwikkeld met als doel misbruik tegen te gaan: bij hogere doses van dit combinatiepreparaat zou een sterkere werking van tilidine worden vermeden door het effect van naloxon; bij lagere dosis van het combinatiepreparaat zou de lagere dosis naloxon zo snel worden afgebroken door het lichaam dat deze geen invloed zou hebben op de werking van de tilidine.

Mede door de beperkte verspreiding bestaat er weinig literatuur over de veiligheid, werkzaamheid en misbruik met tilidine.
Het gebruik van tilidine in combinatie met naloxon kan bij personen die chronisch opioïden gebruiken, het pijnstillend effect van deze opioïden verminderen of zelfs een ontwenningssyndroom veroorzaken (BCFI, 2018a).
Er zijn recente cijfers beschikbaar over het gebruik en mogelijk misbruik van tilidine in België. Zie hiervoor hoofdstuk 3 Trends.

2.6.2 Pethidine

Pethidine wordt beschouwd als een matig krachtig opioïd.
Het is enkel op de markt als oplossing voor injectie (intraveneus, intramusculair, subcutaan).
Het is geregistreerd voor kortdurende behandeling van acute, matige tot ernstige pijn. Het wordt in de praktijk gebruikt bij onder andere spoedeisende situaties of na een chirurgische ingreep. In sommige landen (onder andere het Verenigd Koninkrijk) wordt het gebruikt als opioïde pijnstiller tijdens de bevalling.
Pethidine was vroeger op de markt in België onder de merknaam Dolantine. Deze werd uit de markt genomen in 2014. Sinds kort is het terug op de markt onder een andere merknaam Pethisom.

2.7 Sterke opioïden – Individuele productinformatie

2.7.1 Morfine

Morfine wordt beschouwd als het prototype van de opioïde pijnstillers waarmee alle andere opioïden worden vergeleken (vooral op vlak van sterkte). Er bestaan omrekentabellen om equivalente doses van de verschillende opioïden te bepalen. Morfine werkt in op de mu-, kappa- en delta-receptoren.
Het is beschikbaar in gewone tabletten (pijnstillende werking gedurende 4 uur), orale druppels en tabletten met verlengde afgifte (pijnstillende werking gedurende 12 uur). Het is ook beschikbaar als vloeistof voor injectie (subcutaan, intramusculair, intraveneus). Een morfinesiroop kan worden bereid door de apotheek (BCFI, 2018a).
Morfine wordt in de praktijk vooral gebruikt bij kankerpijn, al is het geregistreerd voor alle soorten ernstige pijn. De langwerkende vorm wordt meestal gebruikt als onderhoudsbehandeling wanneer een adequate pijnstillende dosis is gevonden. De kortwerkende vormen worden vooral gebruikt bij doorbraakpijn. Dit is een plotseling optredende – vaak hevige – pijn of toenemende pijn. Deze pijn treedt op tegen een achtergrond van bestaande, adequaat behandelde pijn. Doorbraakpijn komt frequent voor bij kankerpijn.

2.7.2 Oxycodon

De effecten van oxycodon zijn zeer gelijkend aan die van morfine. Omgerekend is het effect van 1 mg oxycodon te vergelijken met 1,5 mg morfine (Pallialine.be, 2013). Dit middel is geregistreerd voor de behandeling van ernstige pijn.
Oxycodon is beschikbaar als kortwerkend tablet, slow-releasetablet en als injectiepreparaat. Er is ook een combinatiepreparaat met naloxon op de markt (zie 2.8.1 Naloxon) (BCFI, 2018a). Bij de associatie van oxycodon en naloxon is het de bedoeling door een lokaal effect van naloxon constipatie tegen te gaan. Het is echter niet duidelijk of dit grote voordelen biedt ten opzichte van een klassieke laxatieve behandeling (BCFI, 2018a). Er zou ongeveer 20% vermindering zijn in het gebruik van laxeermiddelen

met de combinatie oxycodon en naloxon in vergelijking met oxycodon alleen (Pallialine.be, 2013). De kostprijs van het combinatiepreparaat is wel beduidend hoger dan de kostprijs van oxycodon en laxativa.
Deze associatie wordt soms gebruikt als tweede stap bij het rustelozebenensyndroom ('*restless legs syndrome*'). Opioïden zijn hierbij geen eerste keuze (BCFI, 2018a). Er is in België een toenemend gebruik van oxycodon, net als een toenemend misbruik. Zie hiervoor hoofdstuk 3 Trends.

2.7.3 Hydromorfon

Hydromorfon is ongeveer 7,5 keer sterker dan morfine: 4 mg hydromorfon is equivalent aan 30 mg morfine (Pallialine.be, 2013).
Hydromorfon bestaat in capsules met snelle werking en capsules met verlengde (trage) afgifte (BCFI, 2018a).
Dit middel is geregistreerd voor 'de verlichting van ernstige en voortdurende pijn'.

2.7.4 Fentanyl

Fentanyl is ongeveer 100 maal krachtiger dan morfine. Zo is een dosis, gespreid over 24 uur, van 1 mg fentanyl via een pleister gelijk aan 100mg morfine via orale tabletten.
Fentanyl is geregistreerd voor gebruik bij ernstige chronische pijn. Het wordt gebruikt bij kankerpijn, maar wordt ook voorgeschreven bij chronische niet-kankerpijn.
Fentanyl wordt vooral gebruikt onder de vorm van pleisters op de huid. Er zijn ook een aantal preparaten voor oraal gebruik beschikbaar, net als middelen voor nasale en sublinguale toediening (BCFI, 2018a).
De pleisters zijn enkel bruikbaar bij stabiele pijn, gezien bij het aanbrengen of verwijderen van de pleister en bij het aanpassen van de dosis, de concentratie van het geneesmiddel in het bloed traag wijzigt. Een (eerste) pleister werkt na 6–12 uur (Farmacotherapeutisch Kompas, 2018). Het verhogen van de dosis na enkele uren dient dan ook vermeden te worden, wegens gevaar van overdosering. Ongewenste effecten treden vertraagd op en houden nog enige tijd na het verwijderen van de pleister aan (BCFI, 2018a). Patiënten bij wie ernstige bijwerkingen zijn geconstateerd, dienen tot 24 uur na verwijdering van de pleister te worden opgevolgd. Een bewust verkeerd gebruik van fentanylpleisters zoals kauwen, roken of injecteren kan leiden tot een (levensbedreigende) overdosis (BCFI, 2012; Pallialine.be, 2013). Er is in België een toenemend gebruik van fentanyl, net als een toenemend misbruik. Zie hiervoor hoofdstuk 3 Trends.

2.7.5 Buprenorfine

Buprenorfine is ongeveer 100 maal krachtiger dan morfine. Zo is een dosis van 1 mg buprenorfine, gespreid over 24 uur via pleister, equivalent met 100mg morfine oraal (Pallialine.be, 2013).
Buprenorfine vertoont een sterke binding met de mu-receptor, maar is hiervan slechts een partiële agonist. Buprenorfine vertoont een eerder antagonistische werking ter hoogte van de kappa-opioïdreceptoren. Omwille van deze eigenschap wordt het gebruikt als substitutiebehandeling bij patiënten met opioïdafhankelijkheid.
Buprenorfine wordt vooral gebruikt als transdermale pleister. Er is ook een sublinguale vorm (om te smelten onder de tong) en een oplossing voor injectie beschikbaar (BCFI, 2018a).
Buprenorfine is geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige chronische kankerpijn. Het is ook vergund voor gebruik bij niet-kankerpijn, al wordt het gebruik in de eerste lijn (door huisartsen) niet aanbevolen door Belgische en Nederlandse richtlijnen, omwille van onvoldoende ervaring zonder bewezen voordelen (Henrard et al., 2017; NHG-Werkgroep Pijn, 2015).

Wanneer buprenorfine wordt toegediend aan iemand die al een ander opioïd neemt, kan het effect van dit opioïd verminderen. Dit doordat buprenorfine slechts een partiële agonist is van de mu-receptor. Er kunnen zelfs ontwenningsverschijnselen optreden bij het toedienen van buprenorfine aan iemand die chronisch opioïden neemt.
Omwille van de sterke binding aan de mu-receptor van buprenorfine, is de opioïd-antagonist naloxon (het antidotum of 'tegengif' van de opioïden) slechts gedeeltelijk werkzaam in de gebruikelijke dosering. Een hogere dosering van naloxon kan nodig zijn. Het intreden van het effect van naloxon kan met 30 minuten of meer vertraagd zijn (Farmacotherapeutisch Kompas, 2018).
Buprenorfine als substitutiebehandeling bij patiënten met opioïdafhankelijkheid wordt gewoonlijk gebruikt in een sublinguaal **combinatiepreparaat met naloxon** (een antagonist van opioïden, zie verder) (BCFI, 2018a). Bij deze associatie wordt buprenorfine sublinguaal opgenomen (snelle opname en snelle werking). Naloxon wordt vooral via de gewone weg in het maagdarmstelsel opgenomen. Hierdoor wordt naloxon aan de normale dosis zo snel afgebroken door de lever dat deze geen invloed heeft op de werking van buprenorfine. Bij belangrijke overdosering zal er wel voldoende naloxon in het lichaam aanwezig blijven om de overdosering tegen te gaan. Ook bij misbruik door intraveneuze toediening van geplette tabletten zal naloxon het effect van buprenorfine tegengaan en ontwenningsverschijnselen veroorzaken (BCFI, 2018a).

2.7.6 Methadon

Methadon wordt gebruikt als substitutiebehandeling bij patiënten met opioïdafhankelijkheid.
Dit middel is ook geregistreerd voor het gebruik bij chronische pijn (en doorbraakpijn) en zelden als hoeststillend middel bij hardnekkige hoest bij ongeneeslijke aandoeningen (BCFI, 2018a).
Methadon is beschikbaar onder de vorm van tabletten. Het kan ook door de apotheker worden gemaakt onder de vorm van siroop of capsules (meestal in het kader van substitutiebehandeling).
Omwille van een aantal specifieke risico's met het gebruik van methadon (onder andere de afbraak van methadon door het lichaam verschilt sterk van persoon tot persoon), wordt dit middel niet aanbevolen voor het gebruik bij chronische niet-kankerpijn in de eerste lijn (Bateman, 2015).

2.7.7 Tapentadol

Het pijnstillend effect van tapentadol berust zowel op een morfineachtig effect als op een effect op de heropname van noradrenaline in de zenuwuiteinden. De ervaring met tapentadol is nog beperkt. De equivalente dosis met morfine of andere opioïden is nog niet goed gekend (BCFI, 2018a).
Tapentadol is enkel beschikbaar als oraal tablet.
Tapentadol is geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige acute pijn bij volwassenen.

2.7.8 Piritramide

Piritramide is enkel op de markt als oplossing voor injectie (intraveneus, intramusculair, subcutaan).
Piritramide is geregistreerd voor gebruik bij acute pijn zoals bij nier- en galkolieken, pijnbestrijding tijdens en na chirurgie en bij andere toestanden van hevige pijn, zoals door kanker of door een ongeval (BCFI, 2018a).
Piritramide is enkel op de markt in een aantal Europese landen (onder andere België, Nederland, Duitsland, Oostenrijk). Mede door deze beperkte verspreiding bestaat er weinig literatuur over de veiligheid, de werkzaamheid en misbruik met piritramide. Er zijn cijfers beschikbaar over het gebruik en mogelijk misbruik van piritramide in België. Zie hiervoor hoofdstuk 3 Trends.

2.8 Opioïdantagonisten – Individuele productinformatie

2.8.1 Naloxon

Naloxon is een opioïdantagonist. Door een sterke binding aan de opioïdreceptoren, zonder deze te activeren, belet het dat opioïden zich kunnen binden. Het gevolg is een acuut neutraliseren van het effect van de opioïden.
Naloxon wordt intraveneus gebruikt bij acute intoxicaties met opioïden, bijvoorbeeld om de ademhalingsdepressie tegen te gaan (BCFI, 2018a). Zie hiervoor ook hoofdstuk 6 Intoxicatie.
Het is ook beschikbaar in sommige combinatiepreparaten, waarin een opioïd wordt gecombineerd met een lage dosis naloxon. De bedoeling hiervan is om misbruik van het opioïd tegen te gaan.
Ongewenste effecten van naloxon omvatten onder andere beven, convulsies, hartstilstand, longoedeem en allergische reacties (zeldzaam anafylactische shock) (BCFI, 2018a).
Te snelle blokkering van de opioïdreceptoren kan bij patiënten met intoxicatie of patiënten die chronisch opioïden gebruiken, acute ontwenningsverschijnselen veroorzaken (misselijkheid, braken, zweten, duizeligheid, hyperventilatie, hypotensie, hypertensie en (levensbedreigende) hartritmestoornissen. Het is daarom belangrijk om naloxon geleidelijk toe te dienen, op geleide van de symptomen (BCFI, 2018a).
De werkingsduur van naloxon is beduidend korter dan deze van de opioïden. Daarom is een nauwgezette observatie van de patiënt noodzakelijk. Herhaalde toedieningen of een onderhoudsinfuus kan noodzakelijk zijn (BCFI, 2018a).

2.8.2 Naltrexon

Naltrexon is een zuivere opioïdantagonist. Dit product wordt niet als antidotum gegeven bij opioïdoverdosis vanwege het risico op een acuut onthoudingssyndroom, dat tot 48 uur kan aanhouden.
Naltrexon is geregistreerd voor gebruik als aanvullende therapie in een uitgebreid behandelingsprogramma voor ontwende patiënten met een probleem van opioïdafhankelijkheid en bij alcoholverslaving ter ondersteuning van abstinentie (onthouding) (BCFI, 2018a).

3 Trends

3.1 Toename van gebruik

De laatste jaren zien we in België een duidelijke toename van het aantal voorschriften van opioïden. Er worden meer opioïden voorgeschreven, aan een steeds grotere groep mensen. Tussen 2006 en 2017 verdubbelde het aantal patiënten dat een opioïd kreeg voorgeschreven. In 2017 kregen meer dan 1,2 miljoen mensen minstens één voorschrift voor een opioïd (Willems & de Mooter, 2017). Huisartsen zijn de grootste voorschrijvers van opioïden. Zo'n 80% van alle opioïdvoorschriften in België wordt door een huisarts voorgeschreven (RIZIV, 2016). Dit wil niet per se zeggen dat de huisarts het opioïd heeft opgestart. Huisartsen zijn immers ook vaak degenen die door een specialist opgestarte voorschriften verlengen.

Tramadol, tilidine, fentanyl, oxycodone en piritramide zijn de middelen waarvan het gebruik (en misbruik) in België het best gedocumenteerd is (Willems & De Mooter, 2015, 2017).

Tramadol is overduidelijk het meest voorgeschreven opioïd in België. Meer dan één miljoen mensen kregen in 2017 minstens één voorschrift van tramadol of een combinatiepreparaat. Het gebruik van Tramadol is de laatste tien jaar verdubbeld.

Meer dan 72.000 mensen kregen in 2017 **fentanyl** voorgeschreven. Bij het grootste deel van deze mensen gaat het om langdurig gebruik. Ook het gebruik van fentanyl is de laatste tien jaar duidelijk toegenomen. De laatste jaren zien we een stagnatie van het aantal voorschriften en het aantal gebruikers.

Oxycodon werd in 2017 gebruikt door meer dan 77.000 mensen. Het is nog maar een tiental jaar op de markt. Het aantal gebruikers is tussen 2013 en 2017 met de helft toegenomen.

In tegenstelling tot de meeste opioïden is voor tilidine en piritramide een dalende trend merkbaar. **Tilidine** (in combinatie met naloxon) werd in 2017 door zo'n 60.000 mensen gebruikt. Het aantal gebruikers nam de laatste tien jaar met één derde af. Het aantal voorschriften dat per jaar verstrekt wordt, daalde minder sterk. Een verschuiving van tilidine naar het populairdere tramadol is een mogelijke verklaring voor de algemeen dalende trend. **Piritramide** wordt in België aan relatief weinig mensen voorgeschreven: slechts zo'n 1.300 mensen in 2017. Er is een daling van het aantal gebruikers merkbaar. De voorbije tien jaar daalde het aantal patiënten die piritramide voorgeschreven kregen met een derde. Het aantal voorschriften van piritramide bleef ongeveer stabiel.

3.2 Overgebruik

Het stijgend gebruik van opioïden in België is mogelijk te verklaren door een betere behandeling van ernstige pijn in situaties waarbij een opioïd een meerwaarde is (bijvoorbeeld bij kanker, na chirurgie, ...) of door een toename aan chronische pijnklachten in de vergrijzende bevolking (BCFI, 2018b). De plaats van opioïden bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn is echter zeer beperkt. De volumes die in België worden voorgeschreven, lijken niet in verhouding te staan tot de te verwachten winst. Het toenemend gebruik van opioïden in België is dus eerder problematisch, niet enkel omwille van de risico's op ongewenste effecten, maar ook omwille van het risico's op misbruik en verslaving. Er zijn weinig cijfers die misbruik en verslaving aan opioïden in België in kaart brengen.

Onze belangrijkste informatiebron is het RIZIV, dat een onderzoek deed naar het gebruik en mogelijk misbruik van opioïden in België (Willems & De Mooter, 2015, 2017). Men registreerde hoeveel

mensen een **overgebruik** van een opioïd vertoonden. Overgebruik werd hier gedefinieerd als een gebruik van meer dan 365 dagdosissen (DDD) per jaar. De eenheid DDD ('defined daily dose') voor een bepaald geneesmiddel wordt vastgelegd door de WHO en beschrijft de gemiddelde onderhoudsdosis per dag die nodig is om een therapeutisch effect te bekomen, voor de voornaamste indicatie van dat geneesmiddel.
Deze cijfers van het RIZIV geven geen zicht op de indicatie voor het voorschrijven van het opioïd en de tijdsduur van het gebruik. We weten dus niet of het gebruik al dan niet correct en adequaat is. De reden van het overgebruik is ook niet af te leiden uit deze statistieken. Het kan gaan over de behandeling van ernstige pijn die onvoldoende onder controle is met een klassieke dagdosis. Denk hierbij aan het ontstaan van tolerantie bij chronisch gebruik van opioïden. Er kan ook sprake zijn van een verslavingsproblematiek. Daarnaast zit het doorgeven of doorverkopen van voorgeschreven geneesmiddelen aan derden, of opioïden die verkregen werden via valse voorschriften, vervat in deze cijfers.

Uit de cijfers van het RIZIV blijkt dat een relatief klein aantal patiënten en een relatief klein aantal voorschrijvende artsen verantwoordelijk zijn voor ongeveer één derde van het totale aantal dagelijkse opioïd-dosissen in België (Willems & De Mooter, 2015). In 2017 was er bij een minderheid van de patiënten (30.000 mensen) sprake van overgebruik van opioïden. Parallel met het toenemend aantal patiënten dat opioïden gebruikt, stijgt ook het aantal patiënten met overgebruik. Doordat veel meer ouderen opioïden krijgen voorgeschreven dan jongeren, vertegenwoordigen meer ouderen de groep van de overgebruikers. Meer dan 75% van de patiënten met overgebruik van opioïden is ouder dan 50 jaar. In absolute cijfers is overgebruik het hoogst in de leeftijdsgroep van 50 tot 70 jaar. **Jongeren** krijgen minder vaak opioïden voorgeschreven. In de groep jongeren die opioïden neemt, ziet men verhoudingsgewijs vaker overgebruik dan in de groep ouderen. Een jonge leeftijd van opioïdgebruik is dus een risicofactor voor overgebruik (Willems & de Mooter, 2017).

Tramadol, tilidine, fentanyl, oxycodone en piritramide zijn de middelen waarbij overgebruik het best gedocumenteerd is.
Van de meer dan één miljoen mensen die in 2017 een voorschrift van **tramadol** kregen, was er slechts bij 1,5% sprake van overgebruik. In absolute cijfers is dit toch nog een vrij grote groep (+/- 15.000 mensen).
Met **oxycodone** zag men in minder dan 3% van de gevallen een overgebruik. In absolute cijfers ging het om meer dan 2.000 mensen in 2017.
Met **fentanyl** was het overgebruik meer uitgesproken: 10% van de fentanylgebruikers vertoonde een overgebruik (>7.000 individuen). Gebaseerd op de verstrekte voorschriften vertoont een kleine groep jongere mensen (+/- 30 jaar) een extreem hoog gebruik van fentanyl. Dit hoge aantal voorschriften gaat gepaard met "medical shopping[2]" en met een actueel of vroeger gebruik van methadon (Willems & De Mooter, 2015). Er is hier duidelijk een link te maken met een problematiek van verslaving of het verhandelen van dit geneesmiddel.
Het aantal gebruikers van tilidine vertoont een dalende lijn. Er wordt in 2017 bij 11% van hen een overgebruik vastgesteld (n=7000).

[2] Medical shopping: het fenomeen waarbij iemand meerdere zorgverstrekkers raadpleegt met een gelijkaardige vraag (in deze context: de vraag om voorschriften van een bepaald middel te verkrijgen)

Een zeer kleine groep mensen vertoont op basis van de voorschrijfgegevens een overgebruik van **piritramide**. Aangezien dit geneesmiddel niet aanbevolen wordt in chronische situaties, is er zeker sprake van een problematisch voorschrijfgedrag (Willems & de Mooter, 2017).

In een internationale context is er vooral veel aandacht voor de "opioïdcrisis" in de Verenigde Staten. Een doorheen de jaren stijgend gebruik van opioïden heeft een aantal onbedoelde negatieve gevolgen gehad: een grote groep mensen vertoont er een problematisch opioïdgebruik (misbruik, verslaving) en het aantal overlijdens door overdosis nam zeer sterk toe. Op wereldvlak zijn de Verenigde Staten de grootste gebruiker van opioïden. Sinds het jaar 2000 is het dodental door een overdosis opioïden er elk jaar gestegen (CDC, 2016). De oorzaak van dit hoge opioïdgebruik in de V.S. is waarschijnlijk te wijten aan een complex samenspel van omstandigheden: agressieve marketing door de fabrikanten van opioïden, de invloed van belangengroepen rond het behandelen van pijn, het idee dat ongewenste effecten (en verslavingsproblematiek) zeer zeldzaam zijn, … (Els et al., 2017).
In Europa en in België is de situatie momenteel minder dramatisch. België staat wel op de vijfde plaats in de wereldrangschikking van opioïdconsumptie per inwoner, na de Verenigde Staten, Canada, Duitsland en Denemarken. Waar de V.S. 50.000 DDD's (defined daily doses) per miljoen inwoners verbruikt, is dit in België de helft: ongeveer 25.000 (International Narcotics Control Board, 2011). We hebben geen aanwijzingen dat het aantal overlijdens door overdosis bij ons even dramatische vormen aanneemt als in de Verenigde Staten.

4 Tolerantie, misbruik, afhankelijkheid, verslaving

Elk langdurig gebruik van opioïden veroorzaakt **tolerantie** en **lichamelijke afhankelijkheid**.
Het werkingsmechanisme en de effecten van de opioïden maken dat met deze middelen ook frequent misbruik, psychische afhankelijkheid of verslaving optreedt.

4.1 Definities

De volgende definities worden gehanteerd door de American Academy of Pain Medicine (AAPM) en de American Pain Society (APS) (Bateman, 2015).
Tolerantie: een situatie waarbij de blootstelling aan het opioïd een aantal veranderingen veroorzaakt waardoor een of meerdere effecten van het opioïd na enige tijd afnemen.
Lichamelijke afhankelijkheid: een aanpassing van het lichaam aan een middel, met ontwenningsverschijnselen bij het plots onderbreken van de behandeling, bij snelle vermindering van de dosis of bij het toedienen van een antagonist.
Verkeerd gebruik (misuse) van een geneesmiddel is elk gebruik dat verschilt van het medisch advies of voorschrift, zowel intentioneel als per ongeluk, en ongeacht of er kwalijke gevolgen optreden (Bateman, 2015).
Meestal wordt er gesproken van **misbruik (abuse)** wanneer het geneesmiddel wordt gebruikt voor een niet-medische reden, zoals het bekomen van een roesgevoel of het veranderen van de bewustzijnstoestand (Bateman, 2015).

De nieuwe DSM-V diagnose 'stoornis in het gebruik van een opioïde' kan als volgt worden samengevat (American Psychiatric Association, 2014):

Een problematisch patroon van opioïdgebruik dat leidt tot klinisch significante beperkingen of lijdensdruk, zoals blijkt uit minstens twee van de volgende kenmerken, die binnen een periode van een jaar optreden:

1. De opioïden worden vaak gebruikt in grotere hoeveelheden of langduriger dan de bedoeling was.
2. Er is een persisterende wens of er zijn vergeefse pogingen om het opioïdgebruik te minderen of in de hand te houden.
3. Veel tijd wordt besteed aan activiteiten die nodig zijn om aan het opioïd te komen, het middel te gebruiken, of te herstellen van de effecten ervan.
4. Hunkering, of een sterke wens of drang tot opioïdgebruik.
5. Recidiverend opioïdgebruik met als gevolg dat de belangrijkste rolverplichtingen niet worden nagekomen op het werk, op school of thuis.
6. Aanhoudend opioïdgebruik ondanks persisterende of recidiverende sociale of interpersoonlijke problemen, veroorzaakt of verergerd door de effecten van het opioïd.
7. Belangrijke sociale, beroepsmatige of vrijetijdsactiviteiten zijn opgegeven of verminderd vanwege het opioïdgebruik.
8. Recidiverend opioïdgebruik in situaties waarin dit fysiek gevaar oplevert.
9. Het opioïdgebruik wordt gecontinueerd ondanks de wetenschap dat er een persisterend of recidiverend lichamelijk of psychisch probleem is dat waarschijnlijk is veroorzaakt of verergerd door het middel.
10. Tolerantie, zoals gedefinieerd door een van de volgende kenmerken:

- Behoefte aan een duidelijk toegenomen hoeveelheid opioïden om een intoxicatie of het gewenste effect te bereiken.
- Een duidelijk verminderd effect bij voortgezet gebruik van dezelfde hoeveelheid opioïden. Dit criterium wordt niet meegeteld wanneer iemand alleen opioïden gebruikt onder geëigend medisch toezicht.

11. Onttrekkingssymptomen, zoals blijkt uit minstens een van de volgende kenmerken:
    - Het kenmerkende onttrekkingssyndroom van een opioïd.
    - Opioïden (of een zeer verwante stof) worden gebruikt om onttrekkingssymptomen te verlichten of te voorkomen. Dit criterium wordt niet meegeteld wanneer iemand alleen opioïden gebruikt onder geëigend medisch toezicht.

4.2 Beïnvloedende factoren

Er zijn verschillende factoren die bepalen of het gebruik van opioïden al dan niet evolueert naar problematisch gebruik. Deze factoren kunnen in drie groepen ingedeeld worden binnen het zogenaamde **MMM-model** (mens-middel-milieu) (Domus Medica, 2015; Zinberg, 1984). Ten eerste zijn er factoren op het niveau van '**de mens'**: de individuele kenmerken van de persoon. Andere factoren kunnen toegeschreven worden aan '**het middel'**: de eigenschappen van het geneesmiddel. Tenslotte is er '**het milieu'**: de eigenschappen van de omgeving waarin gebruikt wordt, het sociaal netwerk (gezin, arts, …) en de ruimere maatschappelijke omgeving.
In elke groep zitten zowel risico- als beschermende factoren, factoren die de kans op problematisch opioïdgebruik verhogen en factoren die die kans verlagen. Het MMM-model probeert de complexiteit en de multicausaliteit van middelengebruik en -misbruik in kaart te brengen. De verschillende factoren binnen de groepen mens, middel en milieu staan niet los van elkaar, maar beïnvloeden elkaar. Vaak gaat het niet om één oorzaak, maar om een samenhangend geheel van factoren, die ertoe leiden dat een bepaald individu een problematisch opioïdgebruik zal ontwikkelen.

Een aantal specifieke factoren werden in observationeel onderzoek duidelijk gelinkt aan een verhoogd risico op problematisch opioïdgebruik (zie hieronder) (Bateman, 2015; Chou, Fanciullo, & Fine, 2009). Het hebben van verschillende risicofactoren zou het risico nog versterken (Chevalier et al., 2009). Niet alle risicofactoren zijn meetbaar. Of een individu een problematisch opioïdgebruik zal ontwikkelen, is moeilijk te voorspellen en wordt dus beïnvloed door het samenspel van risicofactoren en beschermende factoren. Het nut van eventuele screeningsinstrumenten in dit kader, wordt in een volgend hoofdstuk besproken.

- **Het middel: de eigenschappen van het geneesmiddel en de wijze van gebruik**
  In het algemeen vormen geneesmiddelen met stimulerende, sedatieve of pijnstillende werking het hoogste risico op problematisch gebruik (Chevalier et al., 2009). Opioïden zijn niet enkel pijnstillend, maar hebben ook sedatieve en euforiserende effecten. Daarenboven treedt bij continu gebruik tolerantie en fysieke afhankelijkheid op. Het is dus niet verwonderlijk dat het gebruik van opioïden tot misbruik kan leiden.
  Het risico op problematisch gebruik wordt versterkt door de grootte van het effect en de snelheid waarop het effect wordt ervaren. Hierbij speelt de wijze van gebruik ook een rol (orale inname, pleisters, injecterend, ...), naast de frequentie en de dosis.
  Er zijn hierover slechts weinig studiegegevens.

        - Uit observationele studies blijkt wel dat het voorschrijven van een hogere dosis gepaard gaat met een hoger risico op misbruik van het opioïd (Chou et al., 2009).

- **De mens: de eigenschappen van de mens**
  Individuele kenmerken zorgen ervoor dat de ene persoon meer of minder geneigd is om opioïden te gaan gebruiken, meer of minder kwetsbaar is om er een probleem mee te ontwikkelen en eventueel te evolueren naar een ernstige middelengerelateerde stoornis (Domus Medica, 2015; SAMHSA, 2016). Er is enerzijds de **biogenetische kwetsbaarheid** van een persoon voor het ontwikkelen van deze problemen (onder andere bepaald door erfelijke factoren, leeftijd, geslacht, de manier waarop het lichaam reageert op opioïden, ...). Ook **psychische factoren** spelen een rol in het al dan niet ontwikkelen van een problematisch gebruik van het middel, zoals persoonlijke weerbaarheid, copingmechanismen, de aanwezigheid van psychische ziekten, ... De **opvattingen** van een persoon over het gebruik en misbruik van geneesmiddelen in het algemeen of opioïden in het bijzonder spelen ook een rol. Ingrijpende **levensgebeurtenissen**, zoals bijvoorbeeld een scheiding, werkloosheid, migratie of rouw, kunnen zowel een uitlokkende factor, als een gevolg van opioïdgebruik zijn. Daarnaast zal ook de manier waarop een persoon omgaat met **pijn**, of pijn beleeft (SAMHSA, 2016) een rol spelen in het gebruik of eventueel misbruik van opioïden.
  Enkele studiegegevens:
        - Een voorgeschiedenis van **afhankelijkheid** (of een bestaande afhankelijkheid) aan geneesmiddelen, drugs of alcohol is een belangrijke risicofactor om te evolueren naar een problematisch opioïdgebruik, blijkt uit zowat alle beschikbare studies (Bateman, 2015; CDC, 2016; Chou et al., 2009).
        - Een **jongere leeftijd** is in verschillende studies geassocieerd met een hoger risico op problematisch opioïdgebruik (CDC, 2016; Chou et al., 2009).
        - Mensen met een comorbide **psychische stoornis** (majeure depressie, maar ook andere psychiatrische aandoeningen) hebben een hogere kans op problematisch opioïdgebruik. Ook dit kwam tot uiting in meerdere studies (Bateman, 2015; Chou et al., 2009).
        - Bepaalde comorbide **fysieke stoornissen** kunnen ook het risico vergroten. Chronische pijn is een risicofactor voor misbruik van opioïden. Vooral bij chronische rugpijn is dit beschreven (SAMHSA, 2016). Afhankelijk van het land en de setting zou zo'n 5% tot 24% van de patiënten met chronische rugpijn die opioïden neemt, enige vorm van misbruik vertonen (Chevalier et al., 2009).

- **Het milieu: de eigenschappen van de omgeving**
    - **De sociale context (gezinscontext, ruimere familie, de peers, collega's, …)**
      Negatieve gebeurtenissen zoals overlijden van partner, scheiding kunnen leiden tot eenzaamheid, stress, financiële problemen, … die op zich risicofactoren worden voor problematisch opioïdgebruik. Hechte gezinsbanden, ouderlijke controle/betrokkenheid en dergelijke kunnen dan weer een beschermend effect hebben. **Peers**: het behoren tot een **netwerk**, het aantal contacten met mensen die positief/negatief staan tegenover gebruik of die zelf gebruiken kunnen drempelverhogend of drempelverlagend werken. Ook middelengebruik bij leeftijdgenoten, normen ten opzichte van middelengebruik in sociale context en de verwachtingen van middelengebruik spelen een rol.

Studiegegevens betreffende de invloed van de sociale context:

- Een **familielid** (ouders, broers of zussen) met een (geschiedenis van) **afhankelijkheid** aan geneesmiddelen, drugs of alcohol wordt in studies geïdentificeerd als een belangrijke risicofactor voor misbruik van opioïden (Bateman, 2015; Chou et al., 2009).

- **De maatschappelijke context**
  Deze bepaalt de cultuur die rondom deze middelen hangt. Het gaat enerzijds om de beschikbaarheid van opioïden, wat de prijs is (in België zijn ze terugbetaald), waar ze verkrijgbaar zijn, wie ze mag kopen.
  De **arts als voorschrijver** speelt hier een belangrijke rol, onder meer via de kennis over het geneesmiddel, deskundigheid en ervaringen in het omgaan met (pijn-)patiënten en met geneesmiddelenmisbruik, persoonlijke visie (Chevalier et al., 2009).
  Ook de reclamemogelijkheden en marketing rondom deze geneesmiddelen kunnen een rol spelen.
- **De setting van gebruik**:
  Waar iemand het middel gebruikt: omgevingstemperatuur, aanwezigheid van anderen, drukte, …

4.3 Screening op voorhand?

Nog voor de opstart van opioïden is het belangrijk om meer zicht te krijgen op het risico van de patiënt op misbruik en verslaving. Wanneer we weten dat het risico op misbruik van opioïden bij een bepaalde persoon groter is, kunnen we preventieve maatregelen nemen. Er kan dan beslist worden om geen opioïden op te starten, of men kan dit verhoogde risico bespreken met de patiënt, strikte afspraken maken en een striktere opvolging organiseren.

Er bestaan verschillende screeningsinstrumenten om te voorspellen of iemand risico loopt op het ontwikkelen van problematisch opioïdgebruik. Er bestaan instrumenten die de patiënt zelf kan invullen of die worden afgenomen door een hulpverlener (Bateman, 2015). Deze vragenlijsten peilen onder andere naar bepaalde risicofactoren die in 4.2 werden opgelijst.
Deze screeningstools kunnen zeker een aantal personen identificeren met risico op problematisch gebruik , maar zoals bij de meeste tools is de specificiteit en sensitiviteit niet 100%. Ook met geruststellende resultaten kan iemand in de toekomst toch een problematisch opioïdgebruik ontwikkelen. Daarnaast zullen er met deze test mensen aangeduid worden als risicopersonen, terwijl deze nooit problematisch opioïden zullen gebruiken (CDC, 2016).
Ondanks de beperkingen van de bestaande screeningsinstrumenten wordt in de meeste richtlijnen voor artsen aangeraden om een vorm van screening te doen, alvorens opioïden te starten (Bateman, 2015; CDC, 2016).
Los van het resultaat van zo'n screeningstest moeten artsen natuurlijk altijd kritisch blijven in het voorschrijven van opioïden bij niet-kankerpijn.

4.4 Preventie van misbruik van opioïden

4.4.1 Niet starten

Alvorens opioïden te overwegen moeten alle niet-medicamenteuze en alternatieve medicamenteuze opties voor het behandelen van pijn en van de onderliggende aandoening ten volle zijn benut.

Enkele professionele richtlijnen suggereren dat het starten van opioïden in een aantal situaties waarschijnlijk geen voordelen zal bieden en dus beter wordt vermeden (Bateman, 2015). Het betreft:

- Pijn die slechts vaag of slecht omschreven kan worden
- Dagelijkse hoofdpijn
- Fibromyalgie
- Waarschijnlijke of zekere somatoforme stoornis (een psychische aandoening waarbij een persoon lichamelijke klachten heeft waarvoor geen somatische oorzaak (lichamelijke ziekte) gevonden is)
- Patiënten die verwikkeld zijn in verzekeringsprocedures of juridische procedures omtrent hun letsels (studies suggereren dat deze personen een minder goede respons op hun behandelingen kunnen vertonen) (Chou et al., 2009).

Bij mensen met een voorgeschiedenis van drug- of alcoholmisbruik, of wanneer een screeningstest een hoog risico op misbruik aantoont, is een arts best zeer terughoudend bij het voorschrijven van opioïden (Bateman, 2015).

4.4.2 Plan van aanpak bij het starten van opioïden

Het vermijden van misbruik en afhankelijkheid van opioïden begint bij een correcte aanpak van het onderliggende probleem. Voor chronische pijn zal het gaan om een multidisciplinaire aanpak en is een combinatie van niet-medicamenteuze en medicamenteuze middelen nodig. Cruciaal is ook het geven van voldoende informatie aan de patiënt over zijn aandoening en zijn behandeling (psycho-educatie), het betrekken van de patiënt bij zijn behandeling en het maken van een aantal duidelijke afspraken over het gebruik van opioïden (Bateman, 2015).

Een **behandelplan**, waarin de doelstellingen van de behandeling en de rol van opioïden worden vastgelegd, is een nuttig middel om het opioïdgebruik op te volgen, al bestaan hierover geen formele studies. In sommige landen of settings wordt dit plan van aanpak neergeschreven en ondertekend door arts en patiënt. Zo'n document wordt soms een '**opioïdcontract'** genoemd en is meer ingeburgerd in de Verenigde Staten (Bateman, 2015).

Een behandelplan in het kader van opioïdgebruik bestaat ideaal uit de volgende componenten (Bateman, 2015):

- Een goede omschrijving van de **reden** van de behandeling. Wat wordt er behandeld, en waarom.
- De **doelstellingen** van de behandeling: wat wil je bereiken met de behandeling?
  De arts dient de patiënt eerst te informeren over de te verwachten werkzaamheid, zodat de patiënt geen onrealistische verwachtingen heeft.
  Niet alleen op vlak van verbetering van de pijn, maar ook op vlak van functioneren zijn realistische doelstellingen belangrijk. Aangezien pijn erg subjectief is, geniet het vastleggen van functionele doelstellingen de voorkeur. Chronische pijn heeft een grote impact op het dagelijks functioneren zoals fysieke activiteit, mentale focus, uitgerust zijn, … Ook een relatief kleine verbetering van de pijn kan een grote impact hebben op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven.
  Het vastleggen van objectieve functionele doelstellingen kan een goede manier zijn om het opioïdgebruik te evalueren. Een bijkomend voordeel is dat het gebruik van functionele doelstellingen toelaat een onderscheid te maken tussen patiënten met misbruik of verslaving, en patiënten die geen afhankelijkheidsproblematiek hebben maar toch een

hogere dosis vragen. Verslaving leidt gewoonlijk tot een verminderde functionele capaciteit, terwijl een effectieve pijnverlichting tot een verbeterde functie leidt.

- Een bespreking van de **risico's** van het geneesmiddel: de ongewenste effecten, risico's van afhankelijkheid, misbruik, overdosis, risico's in het verkeer, …
- Afspraken rond de **opvolging**: Hiermee wordt ten eerste de opvolging van het opioïdgebruik bedoeld. Wordt het opioïd correct gebruikt? Welke ongewenste effecten treden op? Treedt toleratie op? Zijn er aanwijzingen van verkeerd gebruik of misbruik? Daarnaast worden de functionele doelstellingen opgevolgd. Geeft het opioïd het beoogde resultaat? De evaluatie van de aandoening die de pijn veroorzaakt is ook belangrijk, net als een opvolging van bijkomende medische en psychische aandoeningen. Ook **de frequentie van opvolging** moet worden afgesproken. Een intensievere opvolging is meestal nodig bij:
    - Personen met een voorgeschiedenis van middelenmisbruik of verslaving
    - Personen met een beroep waarbij concentratie belangrijk is
    - Ouderen
    - Personen met een onstabiele sociale situatie
    - Personen met bijkomende medische of psychiatrische problemen (Bateman, 2015)
- Afspraken rond **herhaalvoorschriften**: Dit om te vermijden dat de patiënt een herhaalvoorschrift verkrijgt zonder evaluatie van zijn toestand.
- Plan van aanpak bij vermoeden van verkeerd gebruik of misbruik.
- Afspraken over de afbouw van opioïden: Best worden op voorhand duidelijke afspraken gemaakt in welke situaties de arts kiest om de opioïden weer **af te bouwen**. Mogelijke situaties zijn een gebrek aan werkzaamheid, het verdwijnen van de pijn of misbruik.

Zelfs wanneer een behandelplan niet formeel wordt neergeschreven en ondertekend, zijn de elementen uit het plan belangrijke vereisten om op een zorgvuldige manier opioïden voor te schrijven.

Naast het behandelplan zijn er nog enkele aandachtspunten voor artsen:

- Schrijf de laagst werkzame dosis voor.
- Alvorens een dosis te verhogen moeten de voor- en nadelen bij de individuele patiënt worden afgewogen.
- Extreem hoge dosissen zijn niet aanbevolen bij chronische niet-kankerpijn. Er is geen bewijs dat hoge dosissen de pijn en het functioneren in deze indicatie verbeteren, en er is een toegenomen risico op ernstige ongewenste effecten (Bateman, 2015; CDC, 2016).
- Het gelijktijdig voorschrijven van andere risicogeneesmiddelen wordt best vermeden.

4.4.3 Opioïdpreparaten die misbruik zouden tegengaan?

Er bestaan een aantal commerciële preparaten die een opioïd combineren met een opioïd-antagonist (zie hoofdstuk 2). Ze zijn ontwikkeld om misbruik tegen te gaan. Er is echter geen bewijs dat je met deze middelen overgebruik, misbruik of gebruik zonder voorschrift kan vermijden (Bateman, 2015).

Vroeger dacht men dat de transdermale vorm weinig gevoelig was voor misbruik, omwille van de stabiele concentraties die worden vrijgegeven. Het tegendeel is ondertussen voldoende duidelijk (Bateman, 2015). Zo is in België het overgebruik van fentanyl in pleistervorm uitvoerig beschreven.

Het moedwillig openen, opeten of roken van deze pleister heeft ook in België al geleid tot fatale overdoses (Willems & De Mooter, 2015).
De aanbevelingen in het hoger beschreven behandelplan zijn dus van toepassing op alle opioïden.

4.5 Herkennen van misbruik

Tijdens een opvolging zoals hoger beschreven in het behandelplan, duiken mogelijks signalen op die een verkeerd gebruik of misbruik doen vermoeden. Er bestaan vragenlijsten die misbruik nagaan. Veel hangt hier af van de waarheidsgetrouwheid van de antwoorden van de patiënt.
Aangezien er meerdere verklaringen mogelijk zijn voor het niet correct naleven van een medicatievoorschrift, is een grondige analyse en bespreking met de patiënt nodig.
Men moet eerst en vooral nagaan of de patiënt voldoende pijnstilling ervaart en of hij de gebruiksinstructies van het opioïd goed begrepen heeft. De arts kan zijn bezorgdheid uiten over het gebruikspatroon van zijn patiënt, informatie geven over misbruik en verslaving en de negatieve gevolgen op vlak van gezondheid, werk, financiën, familie, … (Bateman, 2015).
Daarnaast kan de arts de bestaande afspraken over het correcte gebruik van het opioïd, de modaliteiten van het voorschrijven (bijvoorbeeld één voorschrijver en één apotheek) en de manier van opvolging vernieuwen of strikter formuleren (Bateman, 2015).

In geval van een aanhoudend verkeerd gebruik of misbruik, kan de arts de volgende opties overwegen (Bateman, 2015):

- Afbouw van de opioïden
- Als dit nog niet gebeurde: verwijzing naar een pijnspecialist ter evaluatie van de pijnproblematiek en van een eventueel voortgezet chronisch opioïdgebruik
- Verwijzing naar een dienst voor begeleiding van verslavingsproblematiek

5 Combinatiegebruik met alcohol en drugs

De gegevens over interacties tussen geneesmiddelen en alcohol of illegale drugs zijn vaak gebaseerd op theoretische of te verwachten interacties ten gevolge van de eigenschappen van de middelen. Klinische gegevens zijn vaak afkomstig uit case-reports, er zijn zeer weinig klinische studies beschikbaar waarbij geneesmiddelen samen met illegale middelen onderzocht werden (Lindsey, Stewart, & Childress, 2012).
Opioïden veroorzaken **sedatie**. De combinatie met andere sederende geneesmiddelen (benzodiazepines, spierrelaxantia, antipsychotica, ...), illegale drugs (cannabis, ...) of alcohol zal leiden tot een toegenomen sedatie, sufheid of verwardheid (BCFI, 2018a). Hierdoor kan bijvoorbeeld ook het risico op ongevallen verhoogd zijn. Er is ook een risico op **onderdrukking van de ademhaling** wanneer opioïden gecombineerd worden met alcohol of andere middelen die een onderdrukking van het centrale zenuwstelsel veroorzaken (met andere woorden alle middelen die sedatie veroorzaken). Uit observationeel onderzoek blijkt dat het gelijktijdig gebruik van **drugs of alcohol** met opioïden de kans op **overdosis** en overlijden door overdosis doet toenemen. Artsen moeten hun patiënten expliciet voorlichten over deze risico's (CDC, 2016). Ook het gecombineerd gebruik van opioïden en **benzodiazepines** heeft een groter risico op een fatale overdosis (CDC, 2016). Uit een observationele studie blijkt het risico op een fatale overdosis bij gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en opioïden vier keer hoger dan met opioïden alleen. Het gelijktijdig voorschrijven (en gebruiken) van opioïden en benzodiazepines moet dus zoveel mogelijk vermeden worden.
De combinatie van bepaalde opioïden met **middelen met een serotoninerge werking** (bepaalde antidepressiva, middelen tegen migraine en hoestwerende middelen, maar ook bepaalde drugs zoals amfetamine, en cocaïne) kan aanleiding geven tot een ***serotonine-syndroom*** (zie hoofdstuk 2.3 Interacties), wat tot een levensbedreigende situatie kan leiden (BCFI, 2011, 2018a).
De combinatie van opioïden met amfetamines of benzodiazepines zou het 'high' of **euforisch gevoel** van de opioïden versterken (Lindsey et al., 2012).

6 Intoxicatie – overdosis

Een intoxicatie of overdosis met opioïden ontstaat wanneer een **te hoge dosis** wordt ingenomen. De onderdrukking van het centrale zenuwstelsel en de ademhaling is dan zo sterk dat de patiënt in levensgevaar verkeert of overlijdt. De dosis waarbij een intoxicatie optreedt hangt sterk af van de persoon die deze inneemt. Zo zal een persoon die nog nooit opioïden nam al bij een veel lagere dosis een intoxicatie vertonen dan een persoon die chronisch opioïden gebruikt, doordat bij **langdurig gebruik tolerantie** ontstaat. De tolerantie verdwijnt na het stopzetten van de opioïden. Wanneer iemand met een voorgeschiedenis van chronisch opioïdgebruik of verslaving na een opioïdvrije periode met de vroegere dosis herstart, kan deze dosis in zulke situatie ook een intoxicatie veroorzaken. Het gebruik van hogere doses opioïden, net als een langere duur van gebruik, is geassocieerd met een hoger risico op overdosis (Bateman, 2015; CDC, 2016).

Een aantal **persoonlijke factoren** kunnen een rol spelen

- De **lichamelijke toestand** speelt een belangrijke rol in het al dan niet ontwikkelen van een intoxicatie. De snelheid waarmee het lichaam het opioïd afbreekt en verwijdert, heeft een impact op de toxiciteit van een bepaalde dosis. Elke situatie waarbij opioïden in het lichaam trager worden afgebroken of uitgescheiden en dus kunnen opstapelen, kan een intoxicatie tot gevolg hebben.
  Ouderen, sterk verzwakte personen, mensen met een verminderde nier-of leverfunctie zijn gevoeliger voor de effecten van een opioïd en hebben meer kans op nevenwerkingen en intoxicatie (BCFI, 2018a). Wanneer bij de patiënt een belangrijke achteruitgang van de lever- of nierfunctie optreedt, is intoxicatie mogelijk (ook bij een stabiele dosis).
- Het **gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen** kan, zoals hoger beschreven, ook een impact hebben op het al dan niet optreden van een intoxicatie. Zo zullen geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, zoals benzodiazepines, het risico op een intoxicatie verhogen. Ook het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de afbraak van opioïden in de lever remmen, kan een accumulatie van het opioïd in het lichaam veroorzaken en zo aanleiding geven tot een intoxicatie (BCFI, 2018a).
- Aanwezigheid van **misbruik of verslaving** is een risicofactor voor een overdosis.

Er zijn ook **factoren uit de context van de patiënt** die een rol spelen:
De **psychosociale** situatie van de patiënt beïnvloedt ook het risico van (overlijden door) intoxicatie, met name de mate van toezicht of hulp bij inname van geneesmiddelen, de beschikbaarheid van directe hulp wanneer er zich een probleem voordoet, ...

Een intoxicatie met opioïden wordt gekenmerkt door de volgende symptomen (toxicologie.org, 2018):

- sedatie, verminderd bewustzijn tot coma
- misselijkheid en braken
- miosis (kleine pupillen)
- hypothermie (te lage lichaamstemperatuur)
- urineretentie (een ophoping van urine in de blaas omdat men niet meer kan plassen of slechts kleine beetjes plast)
- hyporeflexie (verminderde tot afwezige reflexen)

- ademhalingsdepressie of onregelmatig ademhalingspatroon
- bradycardie (trage hartslag)
- hypotensie (lage bloeddruk)
- constipatie

Een intoxicatie wordt behandeld met de opioïdantagonist **naloxon**. Te snelle blokkering van de opioïdreceptoren kan bij patiënten met intoxicatie of patiënten die chronisch opioïden gebruiken, acute ontwenningsverschijnselen veroorzaken, met onder andere misselijkheid, braken, zweten, duizeligheid, hyperventilatie, hypotensie (lage bloeddruk), hypertensie en (potentieel gevaarlijke) hartritmestoornissen. Het is daarom belangrijk om naloxon geleidelijk en op geleide van de symptomen toe te dienen (BCFI, 2018a). De werkingsduur van naloxon is beduidend korter (45 minuten) dan deze van de opioïden. Daarom is een nauwgezette observatie van de patiënt noodzakelijk en kunnen herhaalde toedieningen of een onderhoudsinfuus noodzakelijk zijn (BCFI, 2018a).

Vooral **methadon** heeft een lange halfwaardetijd (25 tot 52 uur). In geval van een overdosis methadon is dus een langdurige toediening van naloxon nodig (Belgisch Antigifcentrum, 2018).

Buprenorfine heeft een sterke binding aan de morfinereceptoren. Naloxon is bij intoxicaties met buprenorfine slechts beperkt werkzaam. Een hogere dosering kan nodig zijn. Het intreden van het effect van naloxon kan met 30 minuten of meer vertraagd zijn (Belgisch Antigifcentrum, 2018).

7 Gebruik van opioïden bij specifieke doelgroepen

7.1 Jongeren

Het gebruik van opioïden bij kinderen en adolescenten voor niet-kankerpijn is niet bestudeerd in klinische studies. Toch worden deze middelen geregeld aan jongeren voorgeschreven, bijvoorbeeld voor hoofdpijn of sportletsels (CDC, 2016). De werkzaamheid van deze strategie, en de veiligheid, zijn dus onzeker.
Er is ook zeer weinig informatie te vinden over het effect van langdurig opioïdgebruik op de ontwikkeling van de hersenen van jongeren en jongvolwassenen. Uit beperkt dierexperimenteel onderzoek blijkt dat opioïden een aantal veranderingen teweeg brengen in de hersenen van adolescenten, die in het latere leven nog aanwezig blijven (Sanchez et al., 2016; Schwarz & Bilbo, 2013). Wat dit in de praktijk betekent is nog onduidelijk.
Zoals eerder werd besproken is een jongere leeftijd een risicofactor voor misbruik van opioïden (CDC, 2016).
Jonge mensen in België die opioïden op voorschrift krijgen, vertonen vaker een overgebruik van deze opioïden (hogere dosis dan de aanbevolen dagelijkse dosis) in vergelijking met ouderen (Willems & De Mooter, 2015). Uit Amerikaans onderzoek blijkt dat adolescenten die opioïden misbruiken dit vaak doen met verpakkingen die hen in het verleden werden voorgeschreven. Vrienden of familieleden zijn een andere belangrijke bron van opioïden. Jongeren zullen deze middelen ook vaker gebruiken omwille van de roes of om de effecten van alcohol of andere drugs te versterken (CDC, 2016).
In observationele studies bij de mens zien we dat het gebruik van opioïden op voorschrift op jongere leeftijd geassocieerd is met een hoger risico op (later) misbruik van opioïden (CDC, 2016).

7.2 Ouderen

Het gebruik van opioïden neemt toe met de leeftijd. Ouderen hebben vaker aandoeningen die gepaard kunnen gaan met (chronische) pijn, in het bijzonder degeneratieve aandoeningen zoals artrose. Ouderen maken dan ook vaker chronisch gebruik van opioïden bij niet-kankerpijn. Aangezien ook kanker vaker voorkomt op hogere leeftijd, nemen meer ouderen omwille van kankerpijn opioïden in.
Met het ouder worden daalt de capaciteit van de nieren en de lever, waardoor ouderen gevoeliger zijn aan accumulatie van opioïden. Bij ouderen is er een kleinere marge tussen veilige dosissen en dosissen geassocieerd met toxiciteit. Ouderen vertonen vaker ongewenste effecten. Zo is er een hoger risico op sufheid en vallen bij het gebruik van opioïden op oudere leeftijd.
Ouderen nemen vaak meerdere geneesmiddelen, waardoor de kans op interacties vergroot. Een verminderde of toegenomen werking van het opioïd kan het gevolg zijn.
Ouderen met cognitieve stoornissen vormen een extra kwetsbare groep. De pijnbeleving van deze mensen is voor een zorgverlener moeilijker in te schatten, met zowel kans op onvoldoende behandelen van de pijn als op overbehandelingen. Er is ook een grotere kans op fouten bij het gebruik van geneesmiddelen, zoals een te hoge dosis, accidentele inname van een verkeerd geneesmiddel of het niet naleven van de correcte toedieningswijze (CDC, 2016).

7.3 Zwangere vrouwen – borstvoeding

Het voorschrijven en het gebruik van opioïden tijdens de zwangerschap is afgeraden, tenzij in uitzonderlijke gevallen waarin het medisch voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's. Opioïden hebben risico's voor moeder en kind.

Er zijn gegevens die suggereren dat het langdurig gebruik van opioïden tijdens de zwangerschap samengaat met een aantal **nadelige uitkomsten** bij de baby, zoals een groeiachterstand, laag geboortegewicht en vroeggeboorte. Het is natuurlijk ook mogelijk dat niet (enkel) de opioïden, maar andere factoren bij de moeder verantwoordelijk zijn voor deze uitkomsten (Bateman, 2015). Enkele studies vinden een link tussen opioïdgebruik bij de zwangere vrouw en aangeboren afwijkingen, zoals neuralebuisdefecten, hartafwijkingen, defecten van de buikwand, … (CDC, 2016).
Het plots stoppen van een langdurig opioïdgebruik bij een zwangere vrouw, brengt een verhoogd risico op miskraam en vroegtijdige bevalling met zich mee.
De aanpak van zwangere vrouwen die langdurig opioïden gebruiken, gebeurt best multidisciplinair en onder begeleiding van hulpverleners. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat bij deze vrouwen substitutie met methadon of met buprenorfine een betere uitkomst geeft voor moeder en kind, dan wanneer de vrouw het oorspronkelijk opioïd verder neemt of het opioïd bruusk stopt zonder substitutie (BCFI, 2018a).

Een **neonataal abstinentie-syndroom** (NAS, ontwenningsverschijnselen bij de pasgeborene) treedt op bij ongeveer de helft van de baby's van moeders met een opioïdafhankelijkheid. De bevalling en opvolging van de baby van een vrouw die langdurig opioïden gebruikt, gebeurt best in een ziekenhuis met de nodige ervaring met neonataal abstinentie-syndroom (Bateman, 2015). De niet-medicamenteuze behandeling van NAS bestaat uit een aangepaste zorg voor de pasgeborene (prikkelarme omgeving, creëren van geborgenheid, stimuleren van de moeder-kind band) en het ondersteunen van borstvoeding indien mogelijk. Als een medicamenteuze behandeling van de ontwenningsverschijnselen nodig is, betekent dit in de eerste plaats een substitutiebehandeling met opioïden, die over enkele weken wordt afgebouwd (Raffaeli et al., 2017).

Vrouwen in de **vruchtbare leeftijd** bij wie men opioïden overweegt voor chronische pijn, moeten op de hoogte gebracht worden van de mogelijke risico's bij een eventuele zwangerschap. Wanneer men opioïden start, moet adequate contraceptie worden voorzien (CDC, 2016).

Ook vrouwen die **borstvoeding** geven, vermijden beter het gebruik van opioïden (BCFI, 2018a).
Er is echter een verschil tussen de diverse opioïden wat betreft de bereikte concentraties in de moedermelk (Cybele, 2018).
Sommige opioïden komen slechts in beperkte mate in de moedermelk terecht (bijvoorbeeld buprenorfine, fentanyl). Andere opioïden, zoals morfine, bereiken in de moedermelk hogere concentraties dan in het bloed van de moeder, wat kan leiden tot bijwerkingen bij de baby. Codeïne wordt door sommige mensen in de lever versneld omgezet in morfine, waardoor codeïne niet gebruikt mag worden tijdens de borstvoeding. Een moeder die codeïne versneld omzet in morfine, riskeert een intoxicatie met morfine bij de baby (CDC, 2016).

7.4 Patiënten met voorgeschiedenis van verslaving

Bij mensen met een voorgeschiedenis van drug- of alcoholmisbruik moet een arts zeer kritisch zijn bij het voorschrijven van opioïden (Bateman, 2015). Zulke voorgeschiedenis is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van (nieuw) misbruik van opioïden. Er bestaan zoals hoger gezegd een aantal screeningstests die het risico op misbruik van opioïden inschatten. Wanneer een screeningstest een hoog risico op misbruik aantoont, is voorzichtigheid aangewezen. Duidelijke afspraken en een strikte opvolging van de patiënt zijn hier belangrijk. Zie ook hoofdstuk 4.4 Preventie van misbruik van opioïden. Mensen met een voorgeschiedenis van verslaving hebben niet alleen een verhoogd risico op (nieuw) misbruik van opioïden, ook hun risico op een overdosis is verhoogd (CDC, 2016).

7.5 Patiënten in de verslavingszorg

Patiënten in de verslavingszorg zijn een bijzondere groep omwille van een aantal specifieke aspecten. De verslaving op zich heeft een impact op de pijnperceptie. Pijn kan bijvoorbeeld ook optreden bij ontwenning en bij sommige patiënten is er een tolerantie voor het effect van opioïden. Daarnaast kunnen belangrijke geneesmiddeleninteracties optreden tussen voorgeschreven geneesmiddelen en illegale middelen.

Het is voor artsen en hulpverleners soms moeilijk om te achterhalen of een verslaafde persoon die klaagt over pijn, daadwerkelijk pijn heeft, of dat enkel zegt om een hogere dosis of een extra voorschrift van een opioïd te verkrijgen.

7.5.1 Pijn en pijnbeleving bij chronisch opioïdgebruik/-misbruik

Men denkt vaak dat patiënten die substitutiebehandeling met methadon of buprenorfine nemen, voldoende pijnstilling ervaren van de methadon of de buprenorfine. Dit is een misvatting. Het pijnstillend effect van deze middelen is van veel kortere duur (4-8 uur) dan de duur van het onderdrukken van ontwenningsverschijnselen (24-48 uur). Aangezien de meeste patiënten hun substitutiebehandeling om de 24 tot 48 uur krijgen, zullen deze middelen het grootste deel van de tijd geen pijnstilling verschaffen aan de gebruiker (Alford, Compton, & Samet, 2006).
Het langdurig gebruik van opioïden (legale of illegale) gaat gepaard met veranderingen in hoe het lichaam reageert op opioïden. Er ontstaat **tolerantie** voor de effecten van opioïden. Daarnaast kan een **hyperalgesie aanwezig zijn** (verhoogde pijngevoeligheid, zie hoofdstuk 2.2 Ongewenste effecten) (Tompkins & Campbell, 2011).
Enkele studies suggereren dat patiënten onder substitutiebehandeling minder sterke en minder lange pijnstilling ervaren van morfine dan verwacht. Experimenten hebben ook aangetoond dat deze patiënten een sterkere pijn ervaren dan mensen die geen substitutietherapie nemen (Alford et al., 2006).
De aanpak van pijn bij mensen met een problematiek van opioïdmisbruik, afhankelijkheid of verslaving is complex. Advies van artsen in de verslavingszorg of pijnspecialisten is aangewezen (CDC, 2016).

7.5.2 Pijn of onderhouden van verslaving?

Het is voor een hulpverlener heel moeilijk om in te schatten of een persoon met een opioïdmisbruik, -afhankelijkheid of verslaving werkelijk pijn heeft. Pijn is een erg subjectief gegeven. Men vertrouwt dus altijd sterk op het verhaal van een patiënt. Het zoeken naar **objectieve gegevens** die kunnen

bevestigen dat iemand werkelijk pijn ervaart, kan helpen bij het inschatten van de mate van pijn. Zo zal bij een verhaal van acute pijn, waarvoor er objectieve aanwijzingen zijn (vb. na chirurgie, of bij een fractuur) minder vaak sprake zijn van drug-seeking behaviour dan bij chronische pijn met onduidelijke focus. Een goed klinisch onderzoek door de arts is essentieel (Alford et al., 2006).
In het kader van pijnklachten en de vraag naar opioïden zijn verschillende **onderliggende dynamieken** mogelijk. Een patiënt die **geen pijn** heeft, of wiens pijn voldoende onder controle is, kan toch pijn rapporteren om een hogere dosis opioïden te verkrijgen, voor eigen gebruik of om door te verkopen. De situatie is niet altijd zo zwart-wit. Het is mogelijk dat patiënten wiens pijn onder controle is met de huidige dosis, toch aandringen of op zoek gaan naar meer opioïden, uit angst voor het heroptreden van de pijn of ontwenningsverschijnselen, of uit angst dat de huidige dosis wordt afgebouwd (Alford et al., 2006).
In geval van pijn die daarentegen **onvoldoende onder controle** is met de voorgeschreven dosis opioïden, kan er naast het aandringen op een hogere dosis opioïden ook sprake zijn van pogingen om via alternatieve kanalen een hogere dosis te bekomen. Dit gedrag kan door hulpverleners dan worden toegeschreven aan de verslavingsproblematiek, terwijl pijn eigenlijk aan de basis ligt.
Patiënten met een opioïdafhankelijkheid kunnen door hulpverleners als eisend worden ervaren in hun vraag naar opioïde pijnstilling. Los van het mogelijke manipulatieve gedrag van de patiënt om opioïden te verkrijgen, spelen in de interactie tussen hulpverlener en patiënt ook andere aspecten die een dialoog bemoeilijken, zoals vooroordelen bij de hulpverlener, het gebrek aan vertrouwen in de hulpverlener, de angst om de toegang tot het opioïd als pijnstiller te verliezen, de angst van de patiënt om gestigmatiseerd te worden, … (Bateman, 2015) Om deze redenen lopen patiënten met een opioïdafhankelijkheid een risico om bij hevige acute pijn onderbehandeld te worden (Alford et al., 2006).

7.5.3 Angst voor terugval

De vrees dat het toedienen van opioïden voor hevige pijn aan patiënten in de verslavingszorg terugval in de hand zou werken, is in de praktijk een rem voor artsen om opioïden voor te schrijven. Beperkt onderzoek vindt echter geen verhoogd terugval bij gebruik van opioïden in bepaalde specifieke situaties, zoals na een chirurgische ingreep of in het geval van kanker. Een zorgvuldige aanpak en goede opvolging is natuurlijk nodig.
Men moet ook rekening houden met het feit dat onvoldoende pijnstilling in zulke situaties een trigger kan zijn voor terugval (Alford et al., 2006).

8 Verkeer + wetgeving

8.1 Richtlijnen en adviezen over rijvaardigheid

Door de centraal werkende effecten vormt het gebruik van opioïden een risico in het verkeer. Hoe groot de impact is op het rijvermogen hangt af van persoon tot persoon en van de dosis. Vaak wordt een verschil gemaakt tussen het starten van een behandeling, waarbij er een grotere kans is op ongewenste effecten en een invloed op de rijvaardigheid, en de situatie waarbij langdurig een vaste dosis wordt genomen. Hierbij wordt verondersteld dat de ongewenste effecten zoals slaperigheid zijn afgenomen. Wanneer een patiënt zelf ongewenste effecten zoals slaperigheid, sufheid of een verminderd reactievermogen ervaart, is rijden niet toegestaan. Het combineren van opioïden met andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken of met alcohol vormt ook een tegenindicatie voor het besturen van een voertuig (BIVV, 2010; IVM, 2017).

Er bestaan internationaal verschillende classificatiesystemen die geneesmiddelen indelen volgens hun impact op het rijvermogen. De meest bekende, de **International Council on Alcohol, Drugs & Traffic safety (ICADTs),** deelt geneesmiddelen op in 3 categorieën, naargelang hun effect op de rijvaardigheid. Aan elke categorie is een rijadvies gekoppeld (IVM, 2017).

Geneesmiddelen uit categorie I hebben weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid. De eerste dagen kunnen bijwerkingen met een negatieve invloed op de rijvaardigheid optreden. Het advies is om in dat geval geen voertuig te besturen zolang deze bijwerkingen optreden. Er zijn geen opioïden die behoren tot categorie I.

Geneesmiddelen uit categorie II hebben een licht tot matig negatieve invloed op de rijvaardigheid. Het wordt ontraden om de eerste paar dagen van de behandeling te rijden.
Tot de geneesmiddelen in categorie II behoren **codeïne, methadon, oxycodon en hydromorfon**.

Geneesmiddelen uit categorie III hebben een ernstige of potentieel gevaarlijke invloed op de rijvaardigheid. Het wordt nadrukkelijk ontraden om te rijden. Een typisch voorbeeld van geneesmiddelen uit deze categorie zijn de benzodiazepines.
Eigenlijk behoren de meeste opioïden ook tot deze categorie, maar met een belangrijke nuance. Sommige geneesmiddelen uit categorie III gaan na een bepaalde tijd immers van categorie III naar categorie I (**categorie III->I**). Na deze tijd mag de persoon weer rijden, als hij of zij geen bijwerkingen ervaart. Bijna **alle opioïden** behoren tot deze specifieke groep, uitgezonderd deze vermeld in categorie II**.** Men hanteert gewoonlijk twee weken rijverbod na de start van het opioïd. Daarna mag men weer rijden, mits de patiënt geen rijgevaarlijke bijwerkingen ervaart.

Recent werd een **Europees classificatiesysteem (DRUID** – Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines) ontwikkeld (Alvarez, 2011; Ravera et al., 2012). Het hanteert 4 categorieën:
Categorie 0: Effect op rijgeschiktheid onwaarschijnlijk of verondersteld veilig.
Categorie 1: Mogelijk licht negatief effect op de rijgeschiktheid.
Categorie 2: Mogelijk matig negatief effect op de rijgeschiktheid.
Categorie 3: Mogelijk ernstig of potentieel gevaarlijk effect op de rijgeschiktheid.

Binnen elke categorie kan een verschillend advies over het besturen van een voertuig gegeven worden, waarbij men kan variëren van een formeel verbod tot een verbod van een aantal uren of dagen of tot na controle door een arts.
De DRUID adviezen over opioïden volgen grotendeels de indeling van de ICADTs. Men schrijft aan de meeste opioïden **een ernstig of potentieel gevaarlijk effect op de rijgeschiktheid** toe (categorie 3), waarbij het bereiken van een steady state[3] dit risico enigszins kan verlagen (categorie 2). Het **rijadvies** is gewoonlijk **negatief** vanaf de start of vanaf een dosisaanpassing, **tot na een volgende controle door een arts**.

Zowel de voorschrijvende arts als de apotheker die het geneesmiddel verstrekt, moeten de patiënt informeren over de gevaren van het gebruik van deze geneesmiddelen in het verkeer.
In de bijsluiter van elk geneesmiddel is een rubriek opgenomen die advies geeft over de rijgeschiktheid. De patiënt wordt verondersteld deze informatie te raadplegen.

8.1.1 Wetgeving

De wetgeving betreffende geneesmiddelengebruik en het verkeer valt onder twee rubrieken: de rijgeschiktheid en de bestraffing van rijden onder invloed van drugs en geneesmiddelen (Meesmann, Houwing, & Opdenakker, 2015).

De patiënt die aan **psychotrope stoffen verslaafd** is of die stoffen **overmatig gebruikt** zonder verslaafd te zijn, is sowieso niet rijgeschikt. Na een periode van bewezen onthouding van minstens zes maanden kan deze patiënt opnieuw rijgeschikt worden verklaard. De geldigheidsduur van de rijgeschiktheid is beperkt tot maximaal drie jaar.
De patiënt die **regelmatig** in welke vorm dan ook, psychotrope stoffen gebruikt die een **nadelige invloed op de rijvaardigheid** kunnen hebben of die dusdanige hoeveelheden gebruikt dat het rijgedrag daardoor ongunstig wordt beïnvloed, is niet rijgeschikt. Hetzelfde geldt bij gebruik van alle andere **geneesmiddelen** of geneesmiddelencombinaties die de waarneming, de stemming, de aandacht, de psychomotoriek en het oordeelsvermogen ongunstig beïnvloeden. Het is in dit geval aan de arts om na te gaan welke invloed een bepaald geneesmiddel heeft op het rijgedrag en de patiënt hierover te informeren en adviseren (VAD, 2018).

Het **rijden onder invloed van drugs** is strafbaar. In de wet wordt morfine specifiek genoemd. Wanneer morfine gedetecteerd wordt in speeksel of bloed (boven een bepaalde drempelwaarde), is dit strafbaar.

Over het **rijden onder invloed van geneesmiddelen** zegt de wet dat een persoon strafbaar is wanneer hij 'in staat van dronkenschap verkeert of in een soortgelijke staat met name ten gevolge van het gebruik van drugs of van geneesmiddelen' (Meesmann et al., 2015).

---

[3] Een stabiele concentratie van het geneesmiddel in het bloed, die ontstaat wanneer er een evenwicht wordt bereikt tussen de hoeveelheid van een geneesmiddel dat dagelijks wordt ingenomen en de hoeveelheid van dit geneesmiddel dat wordt uitgescheiden door het lichaam.

9 Afbouw en stop van opioïden

Bij het stoppen of afbouwen van opioïden moet de arts rekening houden met de voortzetting van één of andere pijnbehandeling en/of doorverwijzingen naar andere gespecialiseerde zorgverleners. Het stoppen van chronisch gebruik van opioïden is vaak moeilijk. Er zijn geen studies van hoge kwaliteit die verschillende afbouwschema's met elkaar vergelijken. Het is echter belangrijk dat de afbouw van opioïden deel uit maakt van een bredere aanpak van het onderliggend probleem, waarbij zowel niet-opioïde geneesmiddelen als niet-medicamenteuze maatregelen (zoals onder andere oefentherapie, pijneducatie, cognitieve gedragstherapie, aandachtstraining, ...) worden ingezet.

Een afbouw moet steeds gebeuren onder begeleiding van een arts. De Nederlandse richtlijnen adviseren om opioïden af te bouwen door de dosering elke twee tot zeven dagen te halveren (NHG-Werkgroep Pijn, 2015). Andere klinische richtlijnen bevelen aan om wekelijks af te bouwen met 10% à 50% van de originele dosis (CDC, 2016). Bij ernstige ongewenste effecten, zoals een overdosis, wordt aanbevolen om sneller af te bouwen, namelijk over 2 tot 3 weken. Sommige experten zijn van mening dat zeer traag afbouwen (minder dan 10% per week) ook geschikt kan zijn en beter getolereerd wordt. Dit kan vooral nodig zijn bij personen die al lang (namelijk jaren) opioïden nemen (CDC, 2016).

De snelheid van afbouwen moet traag genoeg zijn om ontwenningsverschijnselen te beperken (zoals craving, angst, slapeloosheid, buikpijn, braken, diarree, zweten, tremor, …). Het verminderen van de aanvangsdosis met 10% per week lijkt een aanvaardbaar beginpunt, maar experten zijn het erover eens dat het afbouwschema moet worden geïndividualiseerd. Soms is een pauze in het afbouwschema nodig. Het afbouwen is succesvol zolang de patiënt vooruitgang maakt. Eenmaal de laagst verkrijgbare dosis bereikt is, kan het interval tussen doses worden verlengd. Wanneer het opioïd minder dan één maal per dag wordt genomen, kan de arts de opioïden stoppen (CDC, 2016).
Een aandachtspunt is dat bij een abrupte terugkeer naar een vorige, hogere dosis, er een verhoogd risico is op een overdosis (CDC, 2016).

10 Overzicht van stofnamen en merknamen

Een overzicht van stofnamen en merknamen is terug te vinden op http://www.vad.be/opioiden

11 Referenties

Alford, D. P., Compton, P., & Samet, J. H. (2006). Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann Intern Med, 144*(2), 127-134. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1892816/pdf/nihms17732.pdf

Alvarez, F. J. (2011). Classification of medicineal drugs and driving: A synthesis report. *DRUID (Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines). 6th Framework programme. Deliverable 4.4.1.*

American Psychiatric Association. (2014). *Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen. DSM-5. Nederlandse vertaling van Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders* (Fifth edition ed.). Amsterdam: Boom.

Bateman, B. (2015). Managing pain without overusing opioids. Implementing safe, effective, and less risky analgesic strategies. *Independent Drug Information Service (IDIS),, http://alosahealth.org/uploads/Opioids_evidence_document.pdf*. Retrieved from http://alosahealth.org/our-solutions/clinical-modules/opioids

BCFI. (2011). Recente informatie Maart 2011. *Folia Pharmacotherapeutica, 38*, 31.

BCFI. (2012). Ongewenste effecten door verkeerd gebruik van geneesmiddelenpleisters. *Folia Pharmacotherapeutica, 39*(September), 71-72.

BCFI. (2016). Opioïden bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn. *Folia Pharmacotherapeutica, 43*, 64-66.

BCFI. (2018a). Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. www.bcfi.be.

BCFI. (2018b). KCE-richtlijn over de behandeling van lage rugpijn en commentaar bij de plaats van opioïde analgetica. *Folia Pharmacotherapeutica, 45*(02), 2-3.

Belgisch Antigifcentrum. (2018). Antigifcentrum.be.

BIVV. (2010). Neem je geneesmiddelen ? Voorzichtig achter het stuur ! .

CDC. (2016). CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain *Morbidity and Mortality Weekly Report*.

Chevalier, P., Debauche, M., Dereau, P., Duray, D., Gailly, J., Paulus, D., & Vanhalewyn, M. (2009). Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Geneesmiddelenverslaving. *Huisarts Nu, 2011*(40), S101-S117.

Chou, R., Fanciullo, G. J., & Fine, P. G. e. a. (2009). Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic non cancer pain. *J Pain, 10*, 113-130. Retrieved from http://www.jpain.org/article/S1526-5900(08)00831-6/pdf

Cybele. (2018). Cybele.be.

Domus Medica. (2015). Dossier Verslaving. *https://www.domusmedica.be/documentatie/dossiers/verslaving.html*.

Els, C., Jackson, T. D., Kunyk, D., Lappi, V. G., Sonnenberg, B., Hagtvedt, R., . . . Straube, S. (2017). Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(10). doi:10.1002/14651858.CD012509.pub2

Farmacotherapeutisch Kompas. (2018). www.farmacotherapeutischkompas.nl.

Freynhagen, R., Geisslinger, G., & Schug, S. A. (2013). Opioids for chronic non-cancer pain. *BMJ, 346*, f2937. doi:10.1136/bmj.f2937

Henrard, G. C., S., Chaspierre, A., Kessels, T., Mingels, S., & Vanhalewyn, M. (2017). Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn. *Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn*.

IASP. (2017). IASP Terminology. *https://www.iasp-pain.org/terminology?&navItemNumber=576*.

International Narcotics Control Board. (2011). *Report of the International Narcotics Control Board on the Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes*. New York: United Nations.

IVM. (2017). Rij veilig met medicijnen. . *Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik., www.rijveiligmetmedicijnen.nl*.

Lindsey, W. T., Stewart, D., & Childress, D. (2012). Drug interactions between common illicit drugs and prescription therapies. *Am J Drug Alcohol Abuse, 38*(4), 334-343. doi:10.3109/00952990.2011.643997

McCaffery, M., & Beebe, A. (1989). *Pain: Clinical Manual for Nursing Practice*. St. Louis, MO: C. V. Mosby.

Meesmann, U., Houwing, S., & Opdenakker, E. (2015). Themadossier verkeersveiligheid nr. 4. Drugs en geneesmiddelen in het verkeer. *Brussel, België. Belgisch Instituut voor de verkeersveiligheid - Kenniscentrum*.

NHG-Werkgroep Pijn. (2015). NHG-Standaard Pijn. *Huisarts en Wetenschap, 58*(9), 472-485.

NHG. (2015a). Ik heb last van pijn.*, www.thuisarts.nl*.

NHG. (2015b). Ik heb zenuwpijn.*, www.thuisarts.nl*.

Pallialine.be. (2013). Richtlijnen palliatieve zorg. Pijnbestrijding bij palliatieve patiënten. www.pallialine.be.

Raffaeli, G., Cavallaro, G., Allegaert, K., Wildschut, E. D., Fumagalli, M., Agosti, M., . . . Mosca, F. (2017). Neonatal Abstinence Syndrome: Update on Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Pharmacotherapy, 37*(7), 814-823. doi:10.1002/phar.1954

Ravera, S., Monteiro, S. P., de Gier, J. J., van der Linden, T., Gómez-Talegón, T., Álvarez, F. J., & the, D. P. W. P. P. (2012). A European approach to categorizing medicines for fitness to drive: outcomes of the DRUID project. *British Journal of Clinical Pharmacology, 74*(6), 920-931. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04279.x

RIZIV. (2016). Statistieken per groep van voorschrijvers. Erkende huisartsen. *Dienst voor Geneeskundige verzorging., www.riziv.be*.

SAMHSA. (2016). CAPT Decision-Support Tools. PREVENTING PRESCRIPTION DRUG MISUSE: Understanding Who Is at Risk. *SAMHSA's Center for the Application of Prevention Technologies*.

Sanchez, V., Carpenter, M. D., Yohn, N. L., & Blendy, J. A. (2016). Long-lasting effects of adolescent oxycodone exposure on reward-related behavior and gene expression in mice. *Psychopharmacology (Berl), 233*(23-24), 3991-4002. doi:10.1007/s00213-016-4425-4

Schwarz, J. M., & Bilbo, S. D. (2013). Adolescent morphine exposure affects long-term microglial function and later-life relapse liability in a model of addiction. *J Neurosci, 33*(3), 961-971. doi:10.1523/jneurosci.2516-12.2013

Tompkins, D. A., & Campbell, C. M. (2011). Opioid-induced hyperalgesia: clinically relevant or extraneous research phenomenon? *Curr Pain Headache Rep, 15*(2), 129-136. doi:10.1007/s11916-010-0171-1

toxicologie.org. (2018).

VAD. (2018). Wat zegt de wet over alcohol en drugs in het verkeer? .

Vargas-Schaffer, G. (2010). Is the WHO analgesic ladder still valid?: Twenty-four years of experience. *Canadian Family Physician, 56*(6), 514-517. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902929/

WHO. (1996). *Cancer Pain Relief. Second edition*. Geneva, Swiss: World Health Organisation.

Willems, H., & De Mooter, E. (2015). Gebruik en mogelijk misbruik van opioïden in België.

Willems, H., & de Mooter, E. (2017). Verbruik en mogelijk misbruik van opioïden in België. *symposium 'Professionalisme en expertise', Campus Groenenborger Antwerpen*.

Zinberg, N. E. (1984). *Drug, set, and setting : the basis for controlled intoxicant use*: New Haven : Yale University Press.